

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011065

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/58, 211/64, 221/20, 495/04, 471/10, A61K31/451, 31/438, A61P1/00, 1/08, 25/04, 25/06, 25/22, 11/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/58, 211/64, 221/20, 495/04, 471/10, A61K31/451, 31/438, A61P1/00, 1/08, 25/04, 25/06, 25/22, 11/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 8-511522 A (Merck & Co., Inc.), 03 December, 1996 (03.12.96), Full text & WO 94/29309 A1 & EP 702681 A1 & US 6013652 A & ZA 9403946 A & AU 9472011 A	1-8
X	JP 8-505880 A (Merck & Co., Inc.), 25 June, 1996 (25.06.96), Full text & WO 94/17045 A1 & EP 681571 A1 & US 5869496 A & AU 9461268 A	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 September, 2004 (07.09.04)

Date of mailing of the international search report  
28 September, 2004 (28.09.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011065

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-507673 A (Schering Corp.), 12 June, 2001 (12.06.01), Full text & WO 98/18761 A1 & EP 934271 A1 & AU 9674607 A & HU 9903653 A & NZ 334966 A & MX 9903894 A & KR 2000052856 A	1-8
A	US 5789422 A (Schering Corp.), 04 August, 1998 (04.08.98), Full text (Family: none)	1-8
A	JP 2002-520316 A (Astra Zeneca AB.), 09 July, 2002 (09.07.02), Full text & WO 00/02859 A1 & EP 1097137 A1 & US 6365602 B1 & AU 9946378 A & NO 200100151 A & BR 9912013 A & BR 9914333 A & CN 1309638 A & KR 2001083100 A & CN 1322134 A & MX 2001000268 A & MX 2001003560 A & ZA 200100032 A & ZA 200102651 A & ZA 200102658 A	1-8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011065

**Box No. II** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 9 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D211/58, 211/64, 221/20, 495/04, 471/10, A61K31/451, 31/438,  
A61P1/00, 1/08, 25/04, 25/06, 25/22, 11/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D211/58, 211/64, 221/20, 495/04, 471/10, A61K31/451, 31/438,  
A61P1/00, 1/08, 25/04, 25/06, 25/22, 11/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 8-511522 A (メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド) 1996.12.03, 全文 & WO 94/29309 A1 & EP 702681 A1 & US 6013652 A & ZA 9403946 A & AU 9472011 A	1-8
X	JP 8-505880 A (メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド) 1996.06.25, 全文 & WO 94/17045 A1 & EP 681571 A1 & US 5869496 A & AU 9461268 A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.09.2004

国際調査報告の発送日

28.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新 留 素 子

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2004年1月)

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲9は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 明 細 書

## ベンジルアミン誘導体

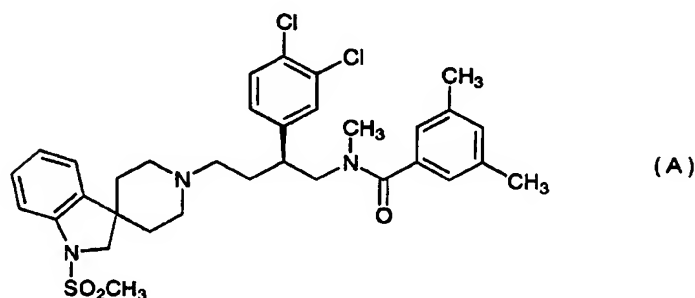
## 技術分野

- [0001] 本発明は、サブスタンス(substance)Pの受容体(NK-1受容体)又はニューロキニン(neurokinin)Aの受容体(NK-2受容体)に対して優れた拮抗作用を有する新規なベンジルアミン誘導体又はその塩に関する。

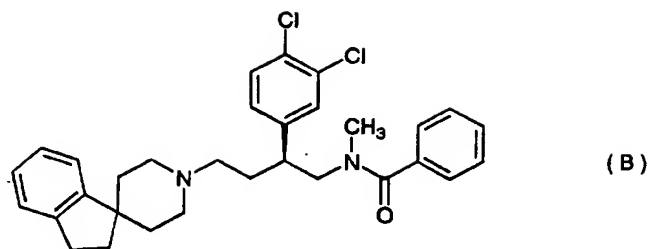
## 背景技術

- [0002] タキキニン(tachykinins)と呼ばれる一群のペプチド性神経伝達物質は、生体の警告系である侵害受容及び情動回路において重要な役割を担っており、ひとたびこれらのシステムが破綻すると、過敏性腸症候群(IBM: Irritable Bowel Syndrome)、疼痛、不安、閉塞性気管支疾患、頭痛、嘔吐等の様々な疾患を引き起こす。タキキニンとしては、哺乳類では、サブスタンスPの他、ニューロキニンA及びニューロキニンBが知られ、これらはそれぞれ、NK-1、NK-2、NK-3の各受容体に対して高い親和性を有する。
- [0003] システムの破綻から生じる種々の疾患に対して、タキキニン受容体拮抗薬が治療薬として用いられている。例えば、NK-1受容体及びNK-2受容体の両方に対して拮抗作用を示す低分子量の非ペプチド性化合物としては、以下の化合物(A)、(B)及び(C)が知られている(特許文献1〜3参照)。

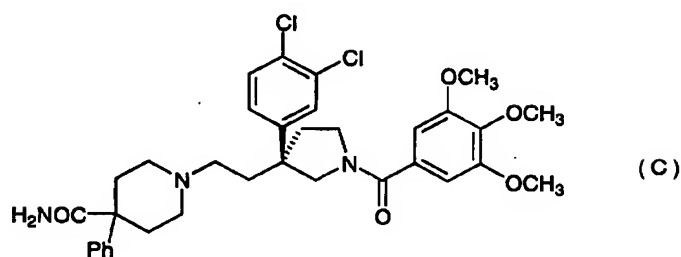
- [0004] [化1]



[0005] [化2]



[0006] [化3]



[0007] しかし、実際のところ、化合物(B)は、in vitroにおいてNK-2受容体に対してのみ拮抗作用を有し、また化合物(A)～(C)を経口投与した場合には必ずしも十分な拮抗作用が得られない(特許文献4、5参照)。

[0008] 一方、上記の光学活性スルホキンド誘導体(D)は、NK-1受容体及びNK-2受容体の両方に対して優れた拮抗作用を有することが知られているが(特許文献4参照)、NK-1受容体又はNK-2受容体に対して拮抗作用を有する低分子の化合物の報告例は少ない。

特許文献1: 国際公開第94/29309号パンフレット

特許文献2: 国際公開第94/17045号パンフレット

特許文献3: 国際公開第94/26735号パンフレット

特許文献4: 国際公開第94/17045号パンフレット

特許文献5: 特開平11-43490号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] 従って、本発明は、良好な経口吸収性を示し、NK-1受容体又はNK-2受容体に対して優れた拮抗作用を有し、過敏性腸症候群(IBS)等の疾患の予防及び／又は

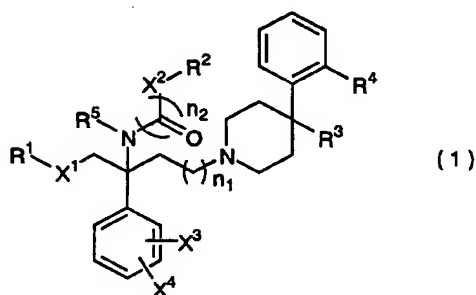
治療薬として有用な化合物を提供することを目的とする。

## 課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、タキキニン拮抗作用(特に、サブスタンスP拮抗作用、ニューロキニンA及びBに対する拮抗作用)を有する誘導体の合成とその薬理活性について、永年に亘り鋭意研究を行なった結果、新規なベンジルアミン誘導体又はその塩が良好な経口吸収性を示し、かつNK-1受容体又はNK-2受容体に対して極めて優れた拮抗活性を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1):

[0011] [化4]



[0012] [式中、X<sup>1</sup>は、-N(CH<sub>3</sub>)-、-NH-又は-O-を示し；

X<sup>2</sup>は、単結合、-NH-、アミド結合、エステル結合、-O-、-S-又は-CO-を示し;

$X^3$ 及び $X^4$ は、各々独立して、水素原子又はハロゲン原子を示し;

R<sup>1</sup>は、水素原子、低級アルキル基、1〜3個のハロゲン原子もしくはシアノ基が置換しているフェニル基、1〜3個の低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換しているベンジル基、1〜3個の低級アルキル基、水酸基、ハロゲン低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換しているベンゾイル基、1〜5個のハロゲン原子、アミノ基もしくはカルバモイル基が置換している低級アルカノイル基、水酸基、カルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、チエニルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、低級アルキルカルボニル基又はフェノキシカルボニル基を示し；  
R<sup>2</sup>は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルスルホニル基、炭素数3〜7のシクロアルキル基、炭素数6〜14のシクロアルキル-アルキル基、炭

炭素数6～14のアリール基、炭素数6～14のアリールオキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ低級アルキル基、炭素数6～14のアリールチオ低級アルキル基、炭素数7～16のアラルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基が置換した炭素数7～16のアラルキル基、ハロゲン低級アルキルカルボニル基、インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル基、キサントニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリル基、インドリル基、クロメニル基、イソベンゾフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ベンゾチエニル基、アダマンチル基、アダマンチル低級アルキル基、フルオレニル基、フルオレニル低級アルキル基、ピリジル低級アルキル基、又はフェニル基もしくは低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基(これらの基の環上水素原子は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、オキソ基、ハロゲン低級アルキル基、炭素数6～14のアリール基及び低級アルキルアミノ基から選ばれる1～5個の原子又は基で置換されていてもよい)を示し;  $R^3$ が低級アルカノイルアミノ基、アミノ低級アルカノイル基、アミノ低級アルカノイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基又は炭素数7～16のアラルキルオキシ低級アルキル基を示すとき、 $R^4$ は水素原子を示すか、又は $R^3$ と $R^4$ とが一緒になって $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 又は $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_2-$ を示し; $R^5$ は、水素原子又は低級アルキル基を示し; $n_1$ は1又は2を示し; $n_2$ は0又は1を示す。]

で表わされるベンジルアミン誘導体又はその塩を提供する。

- [0013] 本発明はまた、一般式(1)で表わされるベンジルアミン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供する。
- [0014] 本発明はまた、一般式(1)で表わされるベンジルアミン誘導体又はその及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供する。
- [0015] 本発明はまた、一般式(1)で表わされるベンジルアミン誘導体又はその塩の医薬製造のための使用を提供する。
- [0016] 本発明は、一般式(1)で表わされるベンジルアミン誘導体又はその塩の有効量を投与することを特徴とする過敏性腸症候群、疼痛、不安、閉塞性気管支疾患、頭痛

又は嘔吐の処置方法を提供する。

## 発明の効果

- [0017] 本発明のベンジルアミン誘導体又はその塩は、NK-1受容体又はNK-2受容体に対して極めて優れた拮抗作用を示し、これらを有効成分とする本発明の医薬は、過敏性腸症候群(IBS)、疼痛、不安、閉塞性気管支疾患等種々の疾患の治療剤及び／又は予防剤として有用である。

## 発明を実施するための最良の形態

- [0018] 上記一般式(1)において、 $X^1$ は、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NH-$ 又は $-O-$ を示し、 $-N(CH_3)-$ 又は $-O-$ が好ましい。 $X^2$ は、単結合、 $-NH-$ 、アミド結合、エステル結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-CO-$ を示す。ここで、アミド結合とは、 $-NHCO-$ 又は $-CONH-$ を、エステル結合とは、 $-OCO-$ 又は $-COO-$ を意味する。 $X^2$ としては、単結合、 $-NH-$ 、アミド結合、エステル結合、 $-O-$ 又は $-CO-$ が好ましく、特に単結合又は $-NH-$ が好ましい。
- [0019]  $X^3$ 及び $X^4$ は、各々独立してハロゲン原子を示す。「ハロゲン原子」としては、F、Cl、Br、I等が挙げられる。 $X^3$ 及び $X^4$ は、共にClであることが好ましく、その置換位置は3位及び4位であることが好ましい。
- [0020] 以下、 $R^1$ について説明する。
- [0021] 「低級アルキル基」とは、炭素数1〜6の直鎖状、炭素数1〜6の分岐状又は炭素数3〜6の環状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*sec*-ペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。
- [0022] 「1〜3個のハロゲン原子又はシアノ基が置換していてもよいフェニル基」とは、無置換のフェニル基の他に、上記ハロゲン原子又はシアノ基で置換されたフェニル基を意味する。複数の基が置換する場合には、それらは同種でも異種でもよい。
- [0023] ハロゲン原子が置換したフェニル基の具体例としては、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブromoフェニル基等が挙げられ、クロロフェニル基が好ましい。シアノ基

が置換したフェニル基としては、シアノフェニル基が挙げられる。

[0024] 「低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン低級アルキル基又は低級アルコキシ基が置換していてもよいベンジル基」とは、無置換のベンジル基の他に、フェニル基上の水素原子が低級アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換されたベンジル基を意味する。また、置換基の数は2又は3個であることが好ましく、3個であることがより好ましい。

[0025] ここで、低級アルキル基としては前記のものが挙げられる。「ハロゲン低級アルキル基」としては、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ジフルオロクロロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、モノフルオロメチル基、モノクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基等が挙げられる。「低級アルコキシ基」としては、炭素数1〜6の直鎖状、炭素数1〜6の分岐状又は炭素数3〜6の環状のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられ、メトキシ基、エトキシ基又はn-プロポキシ基が好ましく、メトキシ基がより好ましい。

[0026] 低級アルキル基で置換されたベンジル基としては、具体的には、メチルベンジル基、エチルベンジル基、n-プロピルベンジル基等が挙げられる。

シアノ基で置換されたベンジル基としては、具体的には、シアノベンジル基が挙げられる。

ハロゲン低級アルキル基で置換されたベンジル基としては、具体的には、トリフルオロメチルベンジル基、ビス(トリフルオロメチル)ベンジル基等が挙げられる。

低級アルコキシ基で置換されたベンジル基としては、具体的には、メトキシベンジル基、ジメトキシベンジル基、3, 4, 5-トリメトキシベンジル基等が挙げられる。

[0027] 「1〜3個の低級アルキル基、水酸基、ハロゲン低級アルキル基又は低級アルコキシ基が置換していてもよいベンゾイル基」とは、無置換のベンゾイル基の他に、前記低級アルキル基、水酸基、上記ハロゲン低級アルキル基又は上記低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基を意味する。置換基の数は2又は3個であることが好まし



い。複数の基が置換する場合には、それらは同種でも異種でもよい。

- [0028] 低級アルキル基で置換されたベンゾイル基としては、メチルベンゾイル基、エチルベンゾイル基、*n*-プロピルベンゾイル基等が挙げられる。低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基としては、具体的には、メトキシベンゾイル、ジメトキシベンゾイル基、トリメトキシベンゾイル基等が挙げられる。ハロゲン低級アルキル基で置換されたベンゾイル基としては、具体的には、トリフルオロメチルベンゾイル基、ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル基等が挙げられる。水酸基及び低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基としては、ヒドロキシ(ジメトキシ)ベンゾイル基等が挙げられる。
- [0029] 「1〜5個のハロゲン原子、アミノ基又はカルバモイル基が置換していてもよい低級アルカノイル基」とは、無置換の低級アルカノイル基の他に、1〜5個の前記ハロゲン原子、アミノ基又は後記カルバモイル基で置換された低級アルカノイル基を意味する。複数の基が置換する場合には、それらは同種でも異種でもよい。
- [0030] ここで、「低級アルカノイル基」とは、炭素数1〜8のアルカノイル基を意味する。例えば、ホルミル基、アセチル基、*n*-プロピオニル基、*n*-ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基等が挙げられ、アセチル基、*n*-プロピオニル基、イソブチリル基又はピバロイル基が好ましく、特にイソブチリル基が好ましい。
- [0031] 前記ハロゲン原子で置換されたアルカノイル基としては、1〜5個のF又はClで置換されたアルカノイル基が挙げられる。具体的には、フルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジフルオロアセチル基、ジクロロアセチル基、ジフルオロクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、ジクロロフルオロアセチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル基、3, 3, 3-トリクロロプロピオニル基、4, 4, 4-トリフルオロブチリル基、4, 4, 4-トリクロロブチリル基等が挙げられ、トリフルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、2, 2-ジフルオロ-2-クロロアセチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル基又は4, 4, 4-トリフルオロブチリル基が好ましく、特にトリフルオロアセチル基又は3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル基が好ましい。
- [0032] アミノ基で置換されたアルカノイル基としては、例えば、アミノアセチル基、3-アミノプロピオニル基等が挙げられる。カルバモイル基で置換されたアルカノイル基としては、例えば、(クロロフェニルカルバモイル)ホルミル基等が挙げられる。アルカノイル

基は、更に置換基(例えば、前記アルコキシ基、フェニル基等)を有していてもよいフェニル基で置換されていてもよい。このようなアルカノイル基としては、トリメトキシフェニルアセチル基、フェニルアセチル基等が挙げられる。

[0033] 「カルバモイル基」とは、無置換のカルバモイル基の他に、1〜2個の前記低級アルキル基、前記ハロゲン原子、フェニル基、ベンジル基等で置換されたカルバモイル基を意味する。置換カルバモイル基としては、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、n-ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、n-ペンチルカルバモイル基、n-ヘキシルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、シクロブチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、シクロプロピルメチルカルバモイル基、シクロペンチルメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、メチルイソプロピルカルバモイル基、メチルシクロプロピルカルバモイル基、メチルシクロプロピルメチルカルバモイル基、クロロベンジルアミノカルバモイル基、フルオロベンジルアミノカルバモイル基、フェニルメチルカルバモイル基、ジフェニルメチルカルバモイル基等を挙げることができる。

[0034] 「低級アルキルスルホニル基」とは、前記低級アルキル基で置換されたスルホニル基を意味する。具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられ、メチルスルホニル基が好ましい。

[0035] 「低級アルコキシカルボニル低級アルキル基」とは、前記低級アルコキシ基とカルボニル基とからなる低級アルコキシカルボニル基で置換された前記低級アルキル基を意味する。具体的には、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基等が挙げられ、エトキシカルボニルメチル基が好ましい。

[0036] 「低級アルキルカルボニル基」とは、前記低級アルキル基とカルボニル基とからなる基を意味する。例えば、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基等が挙げられる。

- [0037] 以下、 $R^2$ について説明する。 $R^2$ で示される基の環上水素原子は、ハロゲン原子、前記低級アルキル基、前記低級アルコキシ基、ニトロ基、オキシ基又は前記ハロゲン低級アルキル基、後記アリール基及び後記低級アルキルアミノ基から選ばれる1〜5個の置換基で置換されていてもよい。
- [0038]  $R^2$ で定義される「低級アルキル基」とは、炭素数1〜8の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味し、後述する環状アルキル基を含まない。具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*sec*-ペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基等が挙げられる。
- [0039] 「低級アルケニル基」とは、炭素数2〜7の直鎖又は分岐鎖のアルケニル基を意味する。例えば、エテニル基(ビニル基)、2-プロペニル基、1-プロペニル基、2-ブテニル基、1, 3-ブタジエニル基、イソプロペニル基等が挙げられる。
- [0040] 「低級アルキルスルホニル基」としては、 $R^1$ で挙げたものと同様である。
- [0041] 「炭素数3〜7のシクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。当該シクロアルキル基は、更にフェニル基で置換されていてもよい。例えば、フェニルシクロペンチル基が挙げられる。尚、シクロアルキル基と直鎖状アルキル基とからなる分岐状アルキル基については、以下のシクロアルキル-アルキル基で説明する。
- [0042] 「炭素数6〜14のシクロアルキル-アルキル基」とは、炭素数3〜7のシクロアルキル基で置換された前記低級アルキル基を意味する。ここで、「前記低級アルキル基」とは、 $R^1$ で定義した低級アルキル基を意味する。具体的には、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、ジシクロペンチルメチル基、2, 2-ジシクロペンチルエチル基、ジシクロヘキシルメチル基、2, 2-ジシクロヘキシルエチル基等が挙げられる。
- [0043] 「炭素数6〜14のアリール基」としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、フェニル基が好ましい。
- [0044] ハロゲン原子等で置換されたアリール基としては、例えば、クロロフェニル基、フル

オロフェニル基、ブロモフェニル基、ジクロロフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジブロモフェニル基、メチルフェニル基、ジメチルフェニル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、メチルクロロフェニル基、メトキシクロロフェニル基、メトキシ(トリフルオロメチル)フェニル基、ジクロロメチルフェニル基、クロロジメチルフェニル基、ジメトキシクロロフェニル基、トリフルオロフェニル基、トリクロロフェニル基、トリブロモフェニル基、メトキシフルオロクロロフェニル基、メトキシトリフルオロフェニル基、トリフルオロメトキシフェニル基、トリメトキシフェニル基、フェニルフェニル基、ジメチルアミノフェニル基、ニトロフェニル基等が挙げられる。これらの中で、トリフルオロメチルフェニル基が好ましい。

[0045] 「炭素数6〜14のアリールオキシ基」としては、例えば、フェノキシ基等が挙げられる。

[0046] 「炭素数6〜14のアリールオキシ低級アルキル基」としては、例えば、フェノキシメチル基等が挙げられる。

[0047] 「炭素数6〜14のアリールチオ低級アルキル基」としては、例えば、フェニルチオメチル基等が挙げられる。

[0048] 「炭素数7〜16のアラルキル基」とは、前記低級のアルキル基と上記アリール基とからなる基を意味する。具体的には、ベンジル基、1-フェニルエチル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。

[0049] また、ベンジル基のメチレン基は、前記低級アルキル基、ハロゲン原子、前記低級アルコキシ基等の置換基を有していてもよいフェニル基などで置換されていてもよく、更に当該メチレン基にシクロペンタン、シクロヘキサン等がスピロ結合していてもよい。また、フェネチル基の $\alpha$ 位又は $\beta$ 位のメチレン基が前記低級アルキル基、ハロゲン原子、前記低級アルコキシ基等の置換基を有していてもよいフェニル基などで置換されていてもよい。当該フェニル基で置換されたベンジル基としては、例えば、 $\alpha$ -フェニルベンジル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、 $\alpha$ -メトキシフェニルベンジル基、 $\alpha$ -クロロフェニルベンジル基、 $\alpha$ -フルオロフェニルベンジル基、 $\alpha$ -メトキシフェニルベンジル基、 $\alpha$ -メトキシフェニル- $\alpha$ -メチルベンジル基、 $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -フェニルベンジル基、 $\alpha$ -フェニル- $\alpha$ -クロロベンジル基、 $\alpha$ -クロロフェニル- $\alpha$ -クロロベンジル基、 $\alpha$ -シクロ

プロピルベンジル基、 $\alpha$ -シクロブチルベンジル基、 $\alpha$ -シクロペンチルベンジル基、 $\alpha$ -シクロヘキシルベンジル基、 $\alpha$ -ジメチルアミノフェニルベンジル基等が挙げられ、 $\alpha$ -フェニルベンジル基が好ましい。当該フェニル基で置換されたフェネチル基としては、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジフェニルエチル基、 $\alpha$ 、 $\beta$ -ジフェニルエチル基、 $\beta$ 、 $\beta$ -ジフェニルエチル基等が挙げられ、 $\beta$ 、 $\beta$ -ジフェニルエチル基が好ましい。

[0050] ベンジル基の環上水素原子がハロゲン原子等で置換された具体例としては、クロロベンジル基、フルオロベンジル基、ブromoベンジル基、ジクロロベンジル基、ジフルオロベンジル基、ジブromoベンジル基、メチルベンジル基、ジメチルベンジル基、トリメチルベンジル基、メトキシベンジル基、ジメトキシベンジル基、トリメトキシベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、ニトロベンジル基等が挙げられる。

[0051] 「低級アルコキシカルボニル低級アルキル基」としては、 $R^1$ で挙げたものと同様である。エトキシカルボニルメチル基が好ましい。

[0052] 「低級アルコキシ低級アルキル基」とは、前記低級アルコキシ基で置換された前記低級アルキル基を意味する。例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、*n*-プロポキシメチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基等が挙げられる。

[0053] 「アミノ低級アルキル基」としては、例えば、アミノ基で置換された前記低級アルキル基を意味する。このアミノ基は、更に前記アリール基又は前記アラルキル基で置換されていてもよい。例えば、フェニルアミノメチル基、フェニルアミノエチル基、ベンジルアミノメチル基、ベンジルアミノエチル基等が挙げられる。

[0054] 「炭素数3-7のシクロアルキル基が置換した炭素数7-16のアラルキル基」とは、前記炭素数3-7のシクロアルキル基で置換された炭素数7-16のアラルキル基を意味する。例えば、ベンジル基のメチレン基がシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等で置換したものが挙げられ、シクロプロピルベンジル基、シクロブチルベンジル基、シクロペンチルベンジル基、シクロヘキシルベンジル基等が好ましい。

[0055] 「ハロゲン低級アルキルカルボニル基」とは、前記ハロゲン低級アルキル基とカルボニル基からなる基を意味する。例えば、クロロメチルカルボニル基、ジクロロメチルカ

ルボニル基、フルオロメチルカルボニル基、ジフルオロメチルカルボニル基、クロロエチルカルボニル基、2, 2-ジクロロエチルカルボニル基、フルオロエチルカルボニル基、2, 2-ジフルオロエチルカルボニル基等が挙げられる。

[0056] 「フェニル基又は低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基」とは、無置換のアミノ基の他に、フェニル基又は前記低級アルキルで置換されたアミノ基(「低級アルキルアミノ基」とする。)を意味する。フェニル基の環上水素原子は、更に前記置換基で置換されていてもよい。フェニル基で置換されたアミノ基としては、具体的には、フェニルアミノ基、N, N-ジフェニルアミノ基、トリルアミノ基(p-メチルフェニルアミノ基)等が挙げられる。低級アルキルアミノ基としては、具体的には、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、n-プロピルアミノ基等が挙げられる。フェニル基及び低級アルキルアミノ基としては、具体的には、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシル-N-フェニルアミノ基、N-トリル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基等が挙げられる。

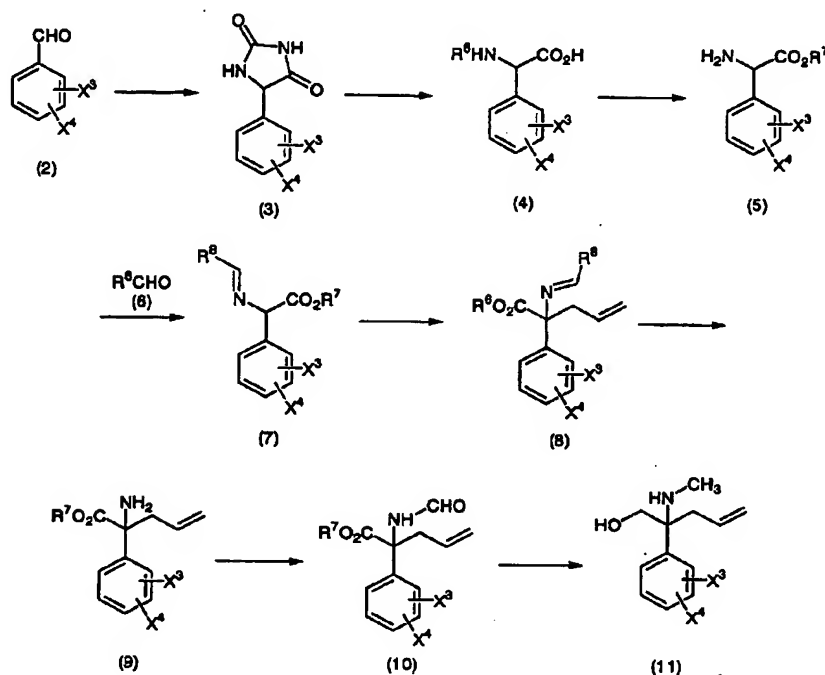
[0057]  $R^2$ で示される基としては、他にフルオレニル基、インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル基、キサントニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリル基、インドリル基、クロメニル基、イソベンゾフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ベンゾチエニル基、アダマンチル基、フルオレニル低級アルキル基、アダマンチル低級アルキル基、ピリジニル低級アルキル基が挙げられる。「フルオレニル低級アルキル基」とは、フルオレニル基で置換された前記低級アルキル基を意味し、例えば、フルオレニルメチル基等が挙げられる。「アダマンチル低級アルキル基」とは、アダマンチル基で置換された前記低級アルキル基を意味し、例えば、アダマンチルメチル基等が挙げられる。「ピリジニル低級アルキル基」とは、ピリジニル基で置換された前記低級アルキル基を意味し、例えば、ピリジニルメチル基等が挙げられる。これらの基は、更に前記置換基(ハロゲン原子、前記低級アルキル基、前記低級アルコキシ基、ニトロ基、オキシ基、前記ハロゲン低級アルキル基、前記アリール基、前記低級アルキルアミノ基から選ばれる1-5個の原子又は基)で置換されていてもよい。例えば、メチルインドリル基、オキシクロメニル基等が挙げられる。

- [0058] これら $R^2$ の中で、炭素数7～16のアラルキル基、低級アルキル基、炭素数6～14のアリール基、炭素数3～7のシクロアルキル基、又はフェニル基もしくは低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基が好ましい。
- [0059]  $R^3$ が低級アルカノイルアミノ基、アミノ低級アルカノイル基、アミノ低級アルカノイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基又はアラルキルオキシ低級アルキル基を示すとき、 $R^4$ は水素原子を示すか、又は $R^3$ と $R^4$ とが一緒になって $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 又は $-\text{OCH}_2-$ を示す。 $R^3$ 、 $R^4$ としては、一緒になって $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 又は $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_2-$ を示すことが好ましい。
- [0060] ここで、「低級アルカノイルアミノ基」とは、前記低級アルカノイル基で置換されたアミノ基を意味する。具体的には、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。「アミノ低級アルカノイル基」とは、アミノ基で置換された前記アルカノイル基を意味する。具体的には、アミノアセチル基、アミノプロピオニル基、アミノブチル基等が挙げられる。「アミノ低級アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基で置換された上記低級アルカノイルアミノ基を意味する。具体的には、アミノアセチルアミノ基、アミノプロピオニルアミノ基、アミノブチルアミノ基、アミノピバロイルアミノ基等が挙げられる。「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」とは、2つの前記低級アルキル基で置換されたカルバモイル基によって置換されたアミノ基を意味する。例えば、ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。「アラルキルオキシ低級アルキル基」とは、前記アラルキル基を有するアラルキルオキシ基で置換された前記低級アルキル基を意味する。例えば、ベンジルオキシメチル基等が挙げられる。
- [0061]  $R^5$ で示される低級アルキル基としては、前記記載のものが挙げられ、メチル基が好ましい。
- [0062]  $n_1$ は1又は2を示し、1が好ましい。 $n_2$ は0又は1を示し、1が好ましい。
- [0063] 本発明の化合物又はその塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されないが、酸付加塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩等が挙げられ、

塩酸塩が好ましい。また、本発明の化合物又はその塩にはそれらの溶媒和物を含む。更に、本発明の化合物には、不斉炭素原子等に基づく光学活性体が存在するが、本発明には光学活性体及びそれらの混合物のいずれも含まれる。

[0064] 本発明の化合物又はその塩は、例えば、2-メチルアミノペンテノール誘導体(11)を中間体として製造することができるが、化合物(11)は、具体的には下記の方法により製造できる。

[0065] [化5]



[0066] [式中、 $\text{X}^3$ 及び $\text{X}^4$ は前記定義の通りであり; $\text{R}^6$ はアミノ基の保護基を示し; $\text{R}^7$ は前記低級アルキル基を示し; $\text{R}^8$ はtert-ブチル基又はフェニル基を示す。]

[0067] 即ち、市販のベンズアルデヒド(2)に炭酸アンモニウム存在下、エタノール-水の混合溶媒等に溶解し、シアン化カリウムを反応させることにより、化合物(3)とした後、化合物(3)のイミダゾリジン環を塩基によって開環し、アミノ基を適当な保護基で保護することにより、化合物(4)に導くことができる。また、イミダゾリジン環の開環に用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等が使用でき、水酸化ナトリウムが好ましい。保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基(Z基)、トリフルオロアセチル基、tert-ブトキシカルボニル基(Boc基)等が挙げられ、Boc基が好ま



しい。尚、ベンズアルデヒド(2)は、公知の方法によって製造することもできる。

[0068] 次いで、化合物(4)を例えば、アルコール中で酸源(反応系内で酸を発生する試薬)と反応させることにより、アミノ保護基の脱保護とエステル化を実施することができ、得られるエステル体(5)をアセトニトリル等の溶媒中で、塩基存在下にアルデヒド(6)と反応させることにより、化合物(7)を得ることができる。エステル化に用いる酸源としては、塩化チオニル、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸等が挙げられ、塩化チオニルが好ましい。アルデヒド(6)としては、ベンズアルデヒドが好ましい。

[0069] 化合物(8)は、化合物(7)を酢酸エチル等のエステル系溶媒又は塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、好ましくは酢酸エチルに溶解し、塩基及び相関移動触媒存在下にアリルブロミドで処理することによって製造できる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、tert-ブトキシカリウム等が挙げられる。また、相関移動触媒としては、n-テトラブチルアンモニウムブロミド、n-テトラブチルアンモニウムクロリド、n-テトラブチルアンモニウムスルフェート等が挙げられる。

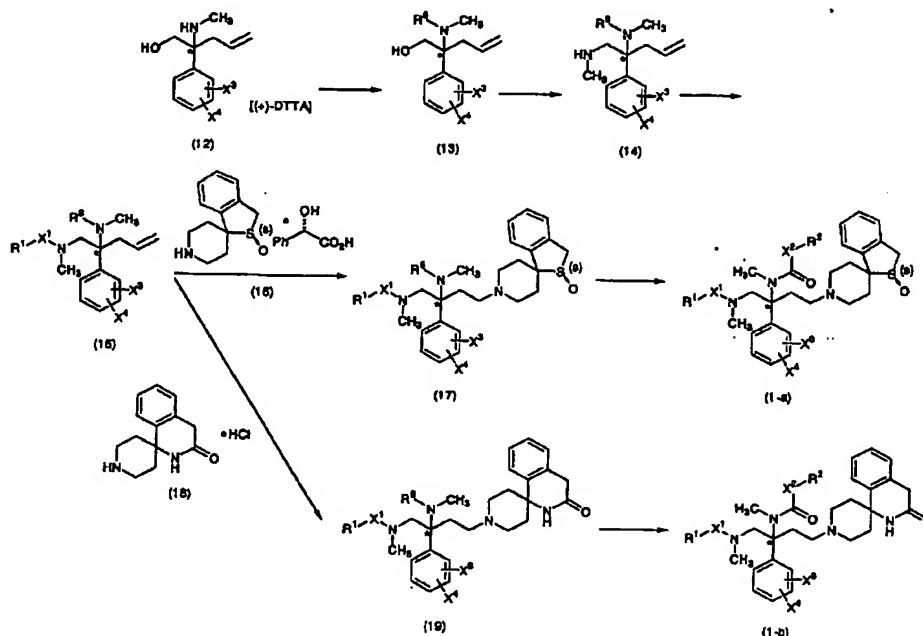
[0070] 更に、化合物(8)を酸で処理して化合物(9)とした後、ここにギ酸及び無水酢酸を反応させることにより、化合物(10)を得、次いで、化合物(10)を還元すると本発明の化合物の製造中間体(11)が得られる。化合物(8)の処理に用いられる酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等が挙げられ、塩酸が好ましい。また、化合物(10)の還元は、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ボロ酢酸(水素化ホウ素ナトリウムと酢酸から系内で調製)、ジイソブチルアルミニウムハイドレート、ソデウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミナムハイドレート(Red-Al)等の還元剤を用いて実施することが好ましい。

[0071] ジアステレオマーの混合物である化合物(11)は、一般的光学分割方法により、光学活性体に導くことができる。例えば、化合物(11)に(+)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸(以下、「(+)-DTTA」という。)を反応させて、化合物(11)のラセミ体と光学分割剤とのジアステレオマー塩の混合物を得、次いで所望のジアステレオマー塩を析出等させて分離し、必要に応じて再結晶を行った後、分離したジアステレオマー塩をア

ルカリ処理することにより行われる。また、アルカリ処理をせずにそのまま反応に使用することもできる。本発明の化合物の製造には、化合物(11)の光学活性体を製造中間体として使用することが好ましい。

[0072] 本発明の化合物又はその塩は、例えば、下記の方法によって製造できる。

[0073] [化6]



[0074] [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及び $X^4$ は前記定義の通りである。]

[0075] 上記方法で製造した化合物(11)の光学活性体(12)のアミノ基を常法により保護して化合物(13)とした後、化合物(13)を酸化、次いでメチルアミノ化することにより化合物(14)を製造できる。酸化反応は、化合物(13)をジメチルスルホキシド等に溶解し、トリエチルアミン等の塩基存在下、三酸化イオウ・ピリジンで処理することにより実施でき、またN-メチルモルホリン-N-オキシド存在下、テトラプロピルアンモニウムパーフルテネートで処理することによっても実施できる。メチルアミノ化は、化合物(13)のアルデヒドをメタノール等に溶解し、ここにメチルアミンを加えて加熱還流することにより得られるイミン(シッフ塩基)をシアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤で加熱還流下に処理することにより製造できる。

[0076] 化合物(14)のアミノ基に式(1)で示される $R^1$ 基を導入して化合物(15)を製造するには、化合物(14)をアセトニトリル等に溶解し、トリエチルアミン等の塩基存在下に酸

クロリド( $R^1-Cl$ )を反応させる。酸クロリドとして、例えばトリフルオロプロピオニルクロリド、ピバロイルクロリド、プロピオニルクロリドを使用すると、それぞれ後記実施例に記載する化合物番号1、2、5の化合物が得られる。酸クロリドは、常法により対応するカルボン酸より調製できる。反応は、氷冷下で実施することが好ましい。また、酸クロリドの代わりに、例えば、無水トリフルオロ酢酸、無水クロロジフルオロ酢酸等の無水物を使用しても、 $R^1$ 基を導入することができ、後記実施例に記載する化合物番号3、4の化合物が製造できる。

- [0077] 次いで、化合物(15)のビニル基を四酸化オスmiumで処理してジオール体とし、ジオール体を過ヨウ素酸ナトリウムで酸化してアルデヒドとし、このアルデヒドに、別途調製したスピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド/(S)-(+)-マンデル酸塩(16)を反応させることにより、対応するイミンを得、このイミンを還元することにより化合物(17)を製造できる。還元剤としては、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が使用できる。
- [0078] 一方、化合物(15)から得られるアルデヒドに、化合物(16)の代わりに、スピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-3(4H)・1塩酸塩(18)、次いで還元剤を反応させると、化合物(19)を製造できる。
- [0079] また、 $R^3$ と $R^4$ とが一緒になって $-SO_2CH_2-$ 又は $-CH(OH)CH_2-$ を示す化合物についても、対応するピペリジンを反応させることにより、上記と同様な方法によって製造できる。
- [0080] 化合物(17)から本発明の化合物(1-a)への変換は、化合物(17)のアミノ保護基をトリフルオロ酢酸等で脱保護した後、アセトニトリル等の溶媒中、塩基存在下に酸クロリド( $R^2-X^2-COCl$ )と反応させることにより実施できる。例えば、酸クロリドとして3,3-ジフェニルプロピオニルクロリドを使用すると、後記実施例に記載する化合物番号1の塩酸塩が製造できる。反応は、氷冷下で実施することが好ましい。
- [0081] 一方、化合物(19)から本発明の化合物(1-b)への変換は、化合物(1-a)への変換と同様にして化合物(17)を脱保護した後、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、イソシアナート( $R^2-NCO$ )と反応させることにより実施できる。例えば、イソシアナートとしてジフェニルメチルイソシアナートを使用すると、後記実施例に記載する化合物

番号3、4の塩酸塩が製造できる。

[0082] また、 $X^2$ 基が $-NHCO-$ 又は $-OCO-$ を示す本発明の化合物についても、上記と同様にして製造できる。

[0083] 本発明の化合物又はその塩は、後記試験例に示すように、NK-1受容体及び／又はNK-2受容体に対して優れた拮抗作用を示した。特に以下の本発明の化合物又はその塩は、極めて優れたNK-2受容体拮抗作用、NK-1かつNK-2受容体拮抗作用を示した。

(I) NK-2受容体拮抗作用を示した化合物又はその塩；

(1-1)  $X^2$ が単結合を示す化合物又はその塩。

(1-2) 上記(1-1)の化合物又はその塩の中で、 $R^3$ と $R^4$ が一緒になって $-NHCOC_3H_7-$ を示すものがより好ましい。

(1-3) 上記(1-2)の化合物又はその塩の中で、 $R^2$ が、炭素数6～14のアリール基又は炭素数7～16のアラルキル基を示すものが特に好ましい。これらの基の環上水素原子は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、オキシ基、ハロゲン低級アルキル基、炭素数6～14のアリール基及び低級アルキルアミノ基から選ばれる1～5個の原子又は基で置換されていてもよい。このようなアリール基又はアラルキル基としては、フェニル基、トリフルオロメチルフェニル基が挙げられる。

(II) NK-1かつNK-2受容体拮抗作用を示した化合物又はその塩；

(2-1)  $R^2$ が、炭素数6～14のアリール基、又はフェニル基が置換してもよいアミノ基を示す化合物又はその塩。これらの基の環上水素原子は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、オキシ基、ハロゲン低級アルキル基、炭素数6～14のアリール基及び低級アルキルアミノ基から選ばれる1～5個の原子又は基で置換されていてもよい。このようなアリール基又はアミノ基としては、 $\alpha$ -フェニルベンジル基、 $\alpha$ -クロロフェニルベンジル基、 $\alpha$ -ジメチルアミノフェニルベンジル基、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジフェニルエチル基、 $\beta$ 、 $\beta$ -ジフェニルエチル基、N、N-ジフェニルアミノ基が挙げられる。

(2-2) 上記(2-1)の化合物又はその塩の中で、 $X^1$ がNH又は単結合を示すものがより好ましい。

(2-3) 上記(2-2)の化合物又はその塩の中で、 $R^3$ が $-\text{SOCH}_2-$ 又は $-\text{NHCOCH}_2-$ を示すものが更に好ましい。

(2-4) 上記(2-3)の化合物又はその塩の中で、 $R^1$ が1-5個のハロゲン原子が置換していてもよい低級アルカノイル基を示すものが特に好ましい。

[0084] 従って、本発明の化合物又はその塩は、これらを有効成分とする医薬、特にタキニン介在性疾患の予防剤及び／又は治療剤として有効である。

タキニン介在性疾患としては、例えば、不安、うつ、精神症及び分裂症を含む中枢神経系の疾患；AIDSにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウン症候群、脱髄性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、末梢神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息、咳を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患（IBD：Inflammatory Bowel Disease）、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、変性性関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹；及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過敏性疾患；過敏性腸症候群（IBS）；結膜炎、春季結膜炎、春季カタル、種々の炎症性眼疾患に伴う血液-眼房水関門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む耽溺症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、又は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常による疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患；X線照射及び化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少、又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；膀胱炎、尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球増多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、又は収縮による血流の異常による疾患；偏頭痛、頭痛、歯痛を含む痛み侵害受容の疼痛を挙げることができる。

[0085] 本発明の化合物又はその塩の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は注射剤、坐剤等による非経口投与を

挙げることができる。

これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$  澱粉、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体;結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤:軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;燐酸カルシウムのような燐酸塩、炭酸カルシウムのような炭酸塩及び硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DLロイシン;脂肪酸ナトリウム塩;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;及び上記澱粉誘導体)、結合剤(例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物)、崩壊剤(例えば、前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類等)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及びソルビン酸)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等)、希釈剤等の添加剤を用い公知の方法で製造される。

[0086] 本発明の化合物又はその塩を医薬として使用する場合、ヒトに対する投与量は、患者の症状、年齢、性別、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、1回当たり、0.01~100mg/kg 体重が好ましく、0.1~50mg/kg 体重がより好ましく、静脈内投与の場合には、1回当たり、0.01~100mg/kg 体重が好ましく、0.05~50mg/kg 体重がより好ましい。また、1日当たり1~数回、症状に応じて投与

することが望ましい。

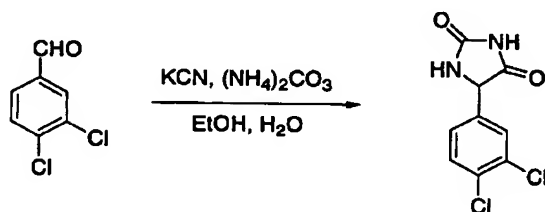
## 実施例

[0087] 以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。以下の実施例において、光学活性体は、全て(+)-DTTA分割体由来の化合物である。

[0088] 実施例1(a)

5-(3,4-ジクロロフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

[0089] [化7]



[0090] 3,4-ジクロロベンズアルデヒド500g、シアン化カリウム279gおよび炭酸アンモニウム824gをエタノール1.25L、水1.25Lの混合溶媒に溶解し、内温60〜65℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、エタノールを減圧留去して得られた残渣を水にて濾取し、乾燥させ、900gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

[0091] mp. 223.0-225.0℃

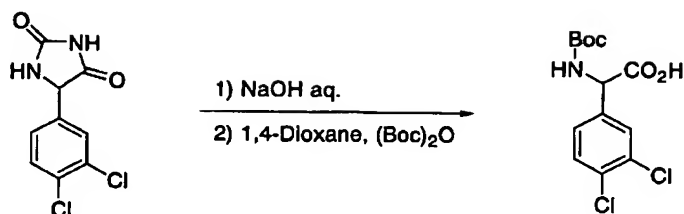
MS (EI) m/z 244 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5.26 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=8.0Hz), 8.46 (1H, s), 10.90 (1H, br).

[0092] 実施例1(b)

tert-ブトキシカルボニルアミノ-(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸の合成

[0093] [化8]



[0094] 5-(3,4-ジクロロフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン 900gを25%水酸化ナトリウム水溶液3.66Lに溶解し、3時間加熱還流した。内温20℃以下になるまで氷冷し、1,4-ジオキサン1.83L、ジ-tert-ブトキシジカーボネート936gを加え、内温15〜25℃で1時間攪拌した。濃塩酸2.4L、1N硫酸水素カリウム水溶液1.7Lを順次加えpH 4とし、不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄して得られた濾液を分液し、さらに酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水1Lで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、900gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

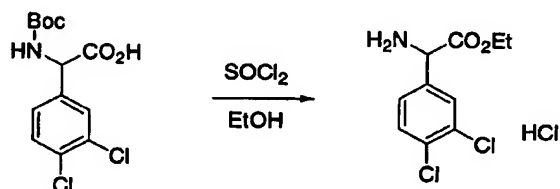
[0095] MS (EI)  $m/z$  319 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 60℃)  $\delta$  ppm: 1.37 (9H, s), 5.05 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.19–7.51 (1H, br), 7.37 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

[0096] 実施例1(c)

アミノ-(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸エチル 塩酸塩の合成

[0097] [化9]



[0098] tert-ブトキシカルボニルアミノ-(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸 900gをエタノール4.5Lに溶解し、塩化チオニル417mLを加え1時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで濾取し、乾燥させ、286g (



35%、3工程)の標題化合物を得た。

[0099] mp. 171. 0–174. 0°C

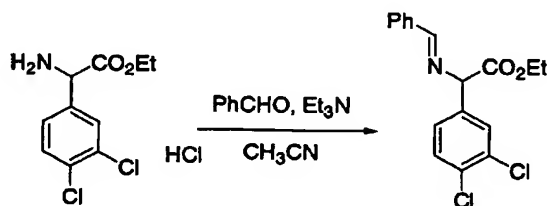
MS (EI)  $m/z$  247 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1. 15 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 10–4. 30 (2H, m), 5. 37 (1H, s), 7. 55 (1H, dd,  $J=2.0$ , 8. 5Hz), 7. 75 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7. 91 (1H, s), 9. 35 (3H, br).

[0100] 実施例1(d)

(ベンジリデン-アミノ)-(3, 4-ジクロロフェニル)-酢酸エチルの合成

[0101] [化10]



[0102] アミノ-(3, 4-ジクロロフェニル)-酢酸エチル 塩酸塩 350gのアセトニトリル1. 5 L懸濁液中に、トリエチルアミン170mLおよびベンズアルデヒド130mLを加え、室温にて一晩撹拌した。不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄して得られた濾液に水を加え分液し、さらに酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去を行い、425gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

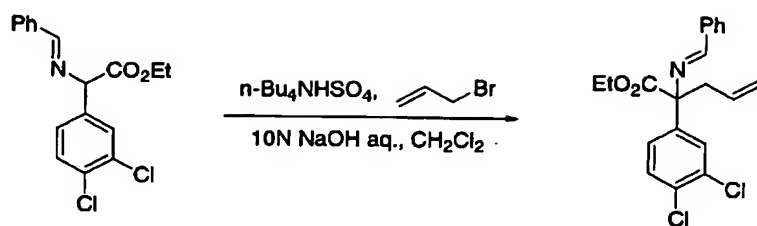
[0103] MS (EI)  $m/z$  335 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1. 24 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 20 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5. 10 (1H, s), 7. 36–7. 60 (5H, m), 7. 66 (1H, s), 7. 81–7. 97 (2H, m), 8. 36 (1H, s).

[0104] 実施例1(e1)

2-(ベンジリデン-アミノ)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸エチルの合成

[0105] [化11]



[0106] (ベンジリデン-アミノ)-(3, 4-ジクロロフェニル)-酢酸エチル 425gを塩化メチレン1. 8Lに溶解し、10N水酸化ナトリウム水溶液1. 2L、アリルブロミド158mLおよびテトラブチルアンモニウムスルフェート41gを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を分液し、水層に水1Lを加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、518gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

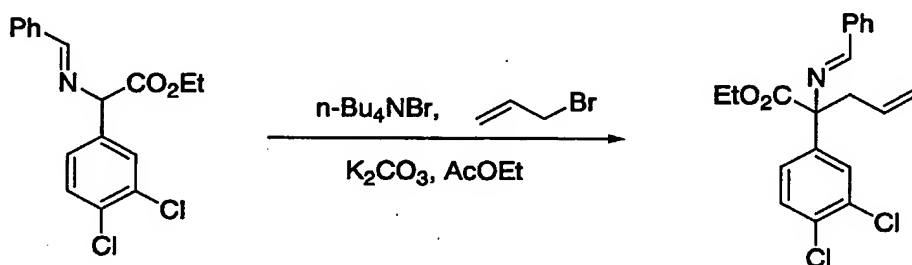
[0107] MS (EI)  $m/z$  375 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1. 20 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2. 90 (1H, dd,  $J=7.0, 14\text{Hz}$ ), 3. 05 (1H, dd,  $J=7.0, 14\text{Hz}$ ), 4. 21 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4. 92–5. 10 (2H, m), 5. 61–5. 81 (1H, m), 7. 30–7. 60 (5H, m), 7. 72 (1H, s), 7. 80–7. 93 (2H, m), 8. 22 (1H, s).

[0108] 実施例1(e2)

2-(ベンジリデン-アミノ)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸エチルの合成(別法)

[0109] [化12]



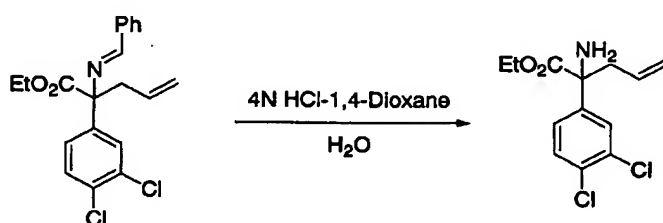
[0110] (ベンジリデン-アミノ)-(3, 4-ジクロロフェニル)-酢酸エチル(1. 41mol)を酢酸

エチル2. 3Lに溶解させ、アリルブロミド341g、炭酸カリウム390gおよびテトラブチルアンモニウムブロミド45gを加え、2. 5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、500g (94%)の標題化合物を得た。

[0111] 実施例1 (f)

2-アミノ-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸エチルの合成

[0112] [化13]



[0113] 2-(ベンジリデン-アミノ)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸エチル 51gに4N塩酸-1, 4-ジオキサン308mL、水65mLを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水1L、1N塩酸水溶液500mLを加え、ジイソプロピルエーテル500mLで3回洗浄した。水層に25%水酸化ナトリウム水溶液250mLを加えpH 9とし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去を行い、231gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

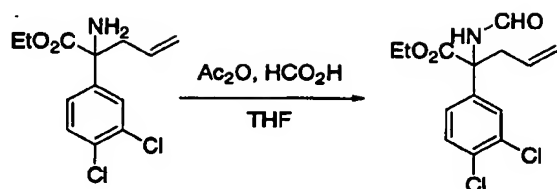
MS (EI)  $m/z$  287 ( $M^+$ )

[0114]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.26 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.75-2.05 (2H, br), 2.59 (1H, dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ ), 2.94 (1H, dd,  $J=6.5, 14.0\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.16 (1H, s), 5.21 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 5.58-5.80 (1H, m), 7.41 (2H, s), 7.72 (1H, s).

[0115] 実施例1 (g)

2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-ホルミルアミノ-4-ペンテン酸エチルの合成

[0116] [化14]



[0117] 氷冷下、無水酢酸255mL中にギ酸140mLを加え、50℃で30分間攪拌した。反応液を氷冷し、2-アミノ-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸エチル 298gのテトラヒドロフラン1. 5L溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に飽和重層水を加え中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去を行い、334gの標題化合物を得た。標題化合物はこれ以上精製することなく次反応に使用した。

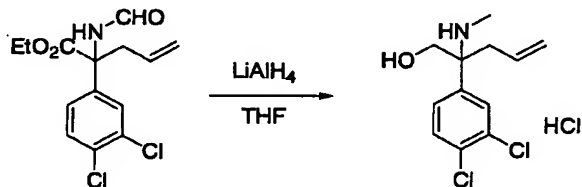
[0118] MS (EI)  $m/z$  315 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1. 20 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3. 15 (1H, dd,  $J=7.5, 13.5\text{Hz}$ ), 3. 60 (1H, dd,  $J=7.0, 13.5\text{Hz}$ ), 4. 06–4. 31 (2H, m), 5. 13–5. 32 (2H, m), 5. 54–5. 72 (1H, m), 7. 09 (1H, s), 7. 28 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 7. 42 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7. 53 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 8. 20 (1H, s).

[0119] 実施例1(h)

2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノール 塩酸塩の合成

[0120] [化15]



[0121] アルゴンガス気流下、水素化アルミニウムリチウム78gを脱水テトラヒドロフラン1Lに懸濁させ、室温にて2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-ホルミルアミノ-4-ペンテン酸エチル 334gの脱水テトラヒドロフラン1L溶液を加え、15分間加熱還流した。氷冷後、水78mL、15%水酸化ナトリウム水溶液78mL、次いで水234mLを加え室温で

1時間撈拌した。不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄して得られた濾液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶液が1Lになるまで減圧濃縮し、4N塩酸-1, 4-ジオキサン260mLを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルにて濾取し、乾燥させ、260g (69%、5 工程)の標題化合物を得た。

[0122] mp. 225. 5-232. 5°C

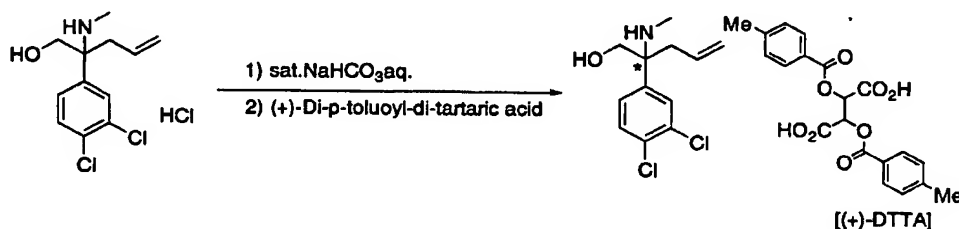
MS (EI)  $m/z$  259 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2. 38 (3H, s), 2. 83 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3. 94 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 4. 00 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 5. 00-5. 20 (2H, m), 5. 35-5. 57 (1H, m), 5. 98 (1H, br), 7. 63 (1H, dd,  $J=1.5, 8.5\text{Hz}$ ), 7. 71 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7. 94 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 9. 31 (1H, br), 9. 62 (1H, br).

[0123] 実施例1(i)

2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノールの光学分割((+)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩の合成)

[0124] [化16]



[0125] 2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノール 塩酸塩 260gに酢酸エチル2Lおよび飽和重層水2Lを加え、完全に溶解するまで撈拌した後分液した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液が1Lになるまで減圧濃縮した。得られた残渣に(+)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸283gを加え加熱溶解した後、室温にて一晚撈拌した。析出結晶を吸引濾取し、乾燥させ、296gの粗結晶を得た。酢酸エチル1. 5Lにて再結晶して得られた238gの結晶を酢酸エチル6Lで再結晶して194g (34%、99. 7%ee)の標題化合物を得た。

[0126] mp. 74. 0-74. 5°C

MS (FAB)  $m/z$  646 ( $M^+H$ )

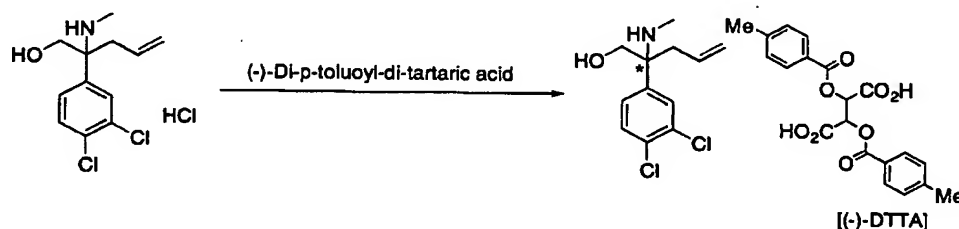
$^1H$ -NMR (270MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.26 (3H, s), 2.36 (6H, s), 2.66 (2H, d,  $J=7.0$ Hz), 3.79 (1H, d,  $J=12.0$ Hz), 3.84 (1H, d,  $J=12.0$ Hz), 4.97–5.12 (2H, m), 5.35–5.57 (1H, m), 5.67 (2H, s), 7.31 (4H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.45 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.63 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.72 (1H, d,  $J=2.0$ Hz), 7.84 (4H, d,  $J=8.0$ Hz).

$[\alpha]_D^{27} = +87.7^\circ$  ( $c=0.508$ , MeOH)

[0127] 実施例1(j)

2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノールの光学分割((-)-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩の合成)

[0128] [化17]



[0129] 2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノール 10gを酢酸エチル 25mLに溶解し、(-)-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸14.8gを加え加熱溶解した後、室温にて一晩攪拌した。析出結晶を吸引濾取し、乾燥させ、11.7gの粗結晶を得た。酢酸エチル200mLにて再結晶して8.3g (33%、94.8%ee)の標題化合物を得た。

[0130] mp. 78.0–78.5°C

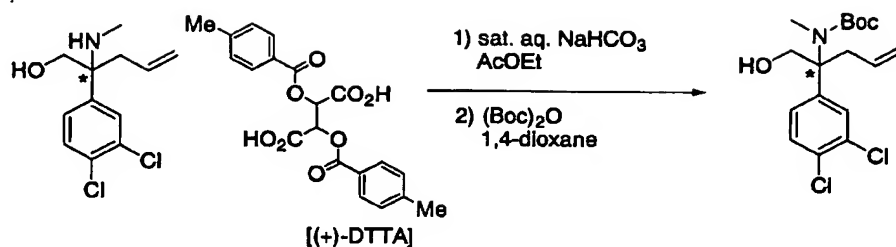
$^1H$ -NMR: (+)-体と一致。

$[\alpha]_D^{27} = -90.9^\circ$  ( $c=0.507$ , MeOH)

[0131] 実施例2

[1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシメチル-3-ブテニル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0132] [化18]



[0133] 2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノール (+)-ジ-*p*-トル  
 オイル-D-酒石酸塩 84. 8gに酢酸エチル500mLおよび飽和重層水650mLを加  
 え、不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄して得られた濾液を分液した。酢酸  
 エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得  
 られた残渣を1, 4-ジオキサン250mLに溶解させ、ジ-*tert*-ブトキシジカーボネー  
 ト30. 5gを加え100℃で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=8:1から3:1)にて精製し  
 、45. 3g (99%)の標題化合物を得た。

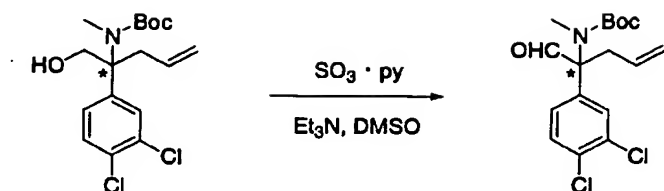
[0134] MS (EI)  $m/z$  359 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1. 38 (9H, s), 2. 75 (3H, s),  
 2. 70–2. 98 (2H, m), 3. 68–3. 82 (1H, m), 4. 02–4. 18 (1H, m)  
 , 5. 10–5. 25 (2H, m), 5. 75–5. 97 (1H, m), 7. 12 (1H, dd,  $J=$   
 2. 5, 8. 5Hz), 7. 36 (1H, d,  $J=2. 5\text{Hz}$ ), 7. 41 (1H, d,  $J=8. 5\text{Hz}$   
 ).

[0135] 実施例3

[1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-ホルミル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 *tert*-  
 ブチルの合成

[0136] [化19]



[0137] [1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシメチル-3-ブテニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 45gを脱水ジメチルスルホキシド320mLに溶解させ、トリエチルアミン87mLを加えた。氷冷下、三酸化硫黄・ピリジン31.7gを加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液に氷水650mLを加え、酢酸エチル500mLで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1) にて精製し、35.5g (77%)の標題化合物を得た。

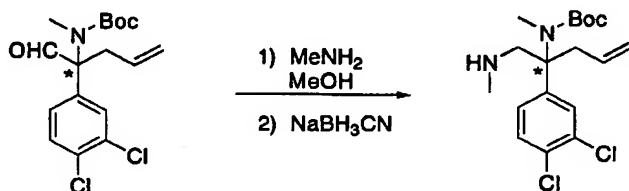
[0138] MS (EI)  $m/z$  357 ( $\text{M}^+$ )

$^1\text{H}$ -NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.47 (9H, s), 2.53–2.77 (4H, m), 3.32–3.50 (1H, m), 5.05–5.25 (2H, m), 5.83–6.07 (1H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 9.36 (1H, s).

[0139] 実施例4

[1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0140] [化20]



[0141] [1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-ホルミル-3-ブテニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 35gをメタノール350mLに溶解させ、40%メチルアミン・メタノール溶液44mLを加え、15時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、シアノ水素化ホ



ウ素ナトリウム12.5gを加え、7時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1、次いでクロロホルム:メタノール=10:1から5:1)にて精製し、24.8g(70%)の標題化合物を得た。

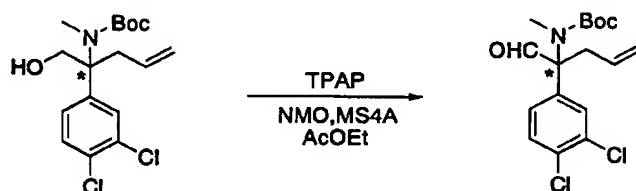
[0142] MS (EI)  $m/z$  372 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.19 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.72–3.03 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.06–3.22 (1H, m), 5.08–5.20 (2H, m), 5.58–5.77 (1H, m), 7.08 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 7.30–7.40 (2H, m).

[0143] 実施例3-1

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ホルミル-3-ブテニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成(別法)

[0144] [化21]

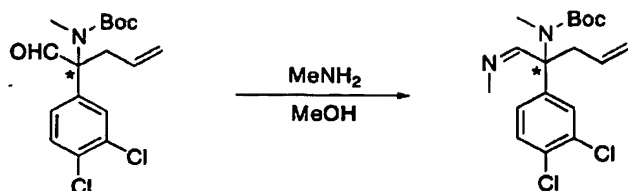


[0145] [1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ホルミル-3-ブテニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル 5.0g、N-メチルモルホリン-N-オキサイド2.5gおよびモレキュラーシーブス4A(粉末)に酢酸エチル100mLを加え、室温で20分間攪拌した。テトラプロピルアンモニウムパーフルオレート251mgを加え、さらに室温にて1時間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去して得られた濾液を、亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水、飽和硫酸銅水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して4.63g(93%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次反応に使用した。

[0146] 実施例3-2

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルイミノメチル-3-ブテニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成

[0147] [化22]



[0148] [1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルイミノメチル-3-ブテニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル 4. 0gに40%メチルアミン・メタノール溶液17. 3mLを加え、13時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、トルエンにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して3. 70g (89%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次反応に使用した。

[0149] MS(EI)m/z 370 ( $M^+$ )

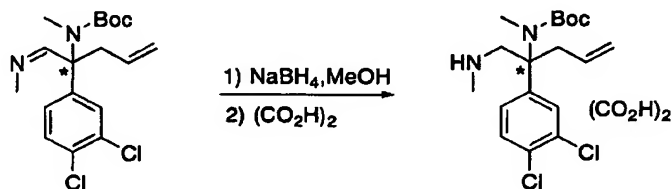
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 35 (9H, s), 2. 76 (3H, s), 2. 80–2. 93 (1H, m), 3. 25 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3. 30–3. 42 (1H, m), 5. 01–5. 18 (2H, m), 5. 80–6. 00 (1H, m), 7. 15 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5$  Hz), 7. 35–7. 46 (2H, m), 7. 78 (1H, s).

[0150] 実施例3-3

[1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル シュウ酸塩の合成

[0151] [化23]



[0152] [1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 1. 7gをメタノールに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム174mgを加え50℃にて30分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム173mgを30分おきに

5回加え、さらに50℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、シュウ酸425mgの酢酸エチル溶液を加え減圧濃縮し、イソプロピルエーテルにて吸引濾取、乾燥して1.4g(66%)の標題化合物を得た。

[0153]  $[\alpha]_D^{27} = +2.7^\circ$  (c=0.50, MeOH)

mp. 152.0–153.0℃

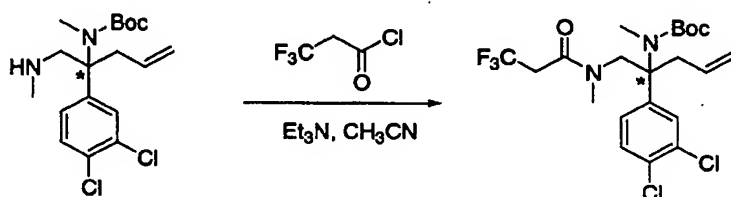
MS(EI) m/z 372 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.12(9H, s), 2.60(3H, s), 2.81(1H, dd, J=6.5, 13.5Hz), 2.91–3.14(4H, m), 3.54–3.75(2H, m), 5.00–5.15(2H, m), 5.30–5.50(1H, m), 7.19(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 8.00–8.80(2H, br).

[0154] 実施例5(a)

(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-([メチル-(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル-3-ブテニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0155] [化24]



[0156] [1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 3.0gをアセトニトリル30mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1.7mLおよび3,3,3-トリフルオロプロピオニルクロライド2.36gを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、2.83g(73%)の標題化合物を得た。

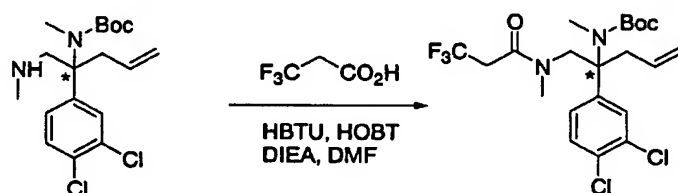
[0157] MS (FAB) m/z 483 ((M+H)<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.22 (9H, brs), 2.57 (1H, d,  $J=6.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.74–2.90 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.27–3.38 (2H, m), 4.0–4.20 (1H, m), 4.25–4.42 (1H, m), 4.85–5.04 (2H, m), 5.64–5.85 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

[0158] 実施例5(a1)

(1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[[メチル-(3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル]-3-ブテニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成(別法)

[0159] [化25]



[0160] [1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 5.0gをN, N-ジメチルホルムアミド50mLに溶解し、室温にて3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸1.3mL、[2-(1H)-ベンゾトリアゾール-1-イル]-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト5.6g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物2.0gおよびN, N-ジイソプロピルエチルアミン3.5mLを加え、室温にて2時間攪拌した。さらに3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸0.6mL、[2-(1H)-ベンゾトリアゾール-1-イル]-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト2.5g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物1.0gおよびN, N-ジイソプロピルエチルアミン1.75mLを加え、室温にて1時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、3.38g (52%)の標題化合物を得た。

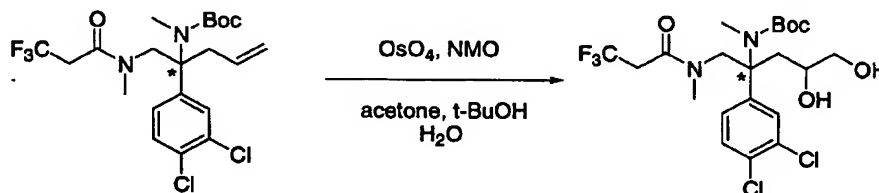
[0161] MS (FAB)  $m/z$  483 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.22 (9H, brs), 2.57 (1H, d,  $J=6.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.74–2.90 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.27–3.38 (2H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.25–4.42 (1H, m), 4.85–5.04 (2H, m), 5.64–5.85 (1H, m), 7.00 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

[0162] 実施例5(b)

(1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 4-ジヒドロキシ-1-[[メチルー(3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル]-ブチル)-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0163] [化26]



[0164] (1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[[メチルー(3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル]-3-ブテニル)-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 2.0gをアセトン5mL、2-メチルー2-プロパノール2.5mLおよび水2.5mLの混合溶媒に溶解させ、四酸化オスミウム(2.5% 2-メチルー2-プロパノール溶液) 561  $\mu\text{L}$ 、N-メチルモルホリンN-オキサイド971mgを加え、室温にて一晩撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて30分間撹拌した後、不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.95g (91%)の標題化合物を得。このものは精製することなく次の反応に用いた。

[0165] MS (FAB)  $m/z$  518 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )

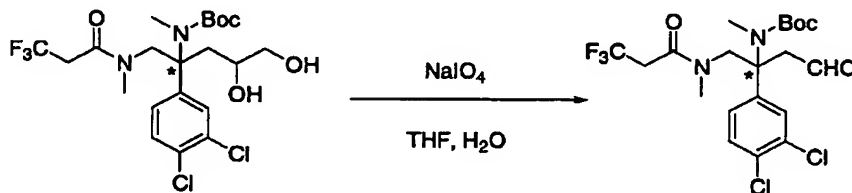
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.20 (9H, brs), 1.93–2.53 (4H, m), 3.09 (3H, s), 3.00–3.62 (6H, m), 3.68–3.80 (2H, m), 4.68–5.38 (2H, m), 7.00–7.10 (1H, m), 7.20–7.32 (1H,

m), 7.37–7.46 (1H, m).

[0166] 実施例5(c)

(1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{[メチルー(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル}-3-オキソ-プロピル)-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0167] [化27]



[0168] (1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-{[メチルー(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル}-ブチル)-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルの合成

1. 95gをテトラヒドロフラン20mLおよび水10mLの混合溶媒に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム1.61gを加え室温にて1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.79g (98%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

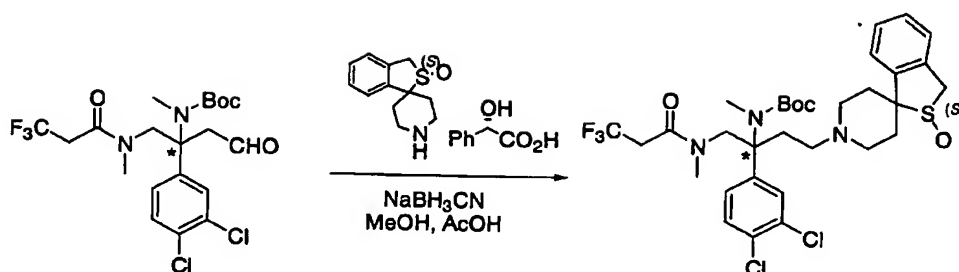
[0169] MS (FAB)  $m/z$  485 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.26 (9H, brs), 2.78 (3H, s), 2.94–3.14 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.18–3.37 (3H, m), 4.24 (1H, d, J=13.5Hz), 4.52 (1H, d, J=13.5Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 9.67 (1H, t, J=2.0Hz).

[0170] 実施例5(d)

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{[メチルー(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル}-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド]-1'-イル-プロピル}-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0171] [化28]



[0172] (1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-([メチルー(3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル)-3-オキソプロピル)-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 1. 0g をメタノール20mLに溶解させ、スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド/(S)-(+)-マンデル酸塩 1. 08gおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム191mgを加えた。酢酸0. 3mLを加えpH 4とし、室温にて30分間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2、次いでクロロホルム:メタノール=20:1から5:1)にて精製し、1. 38g (97%)の標題化合物を得た。

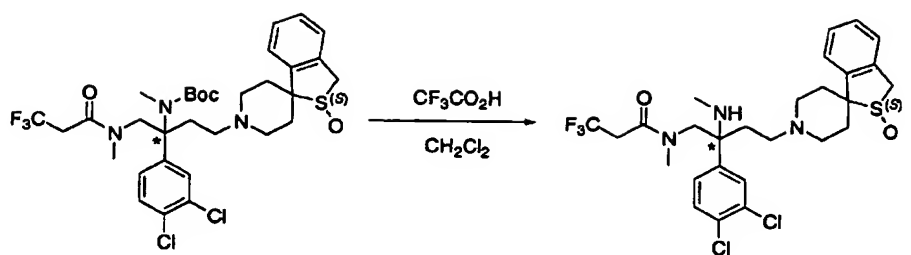
[0173] MS (FAB)  $m/z$  690 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 23 (9H, s), 1. 51 (1H, d, J=13Hz), 1. 82-2. 08 (2H, m), 2. 15-2. 68 (7H, m), 2. 72-3. 05 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 10 (3H, s), 3. 20-3. 42 (2H, m), 3. 92-4. 65 (2H, m), 3. 97 (1H, d, J=17Hz), 4. 30 (1H, d, J=17Hz), 7. 05 (1H, dd, J=2. 0, 8. 5Hz), 7. 22-7. 48 (6H, m).

[0174] 実施例5(e)

N-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチループロピオンアミドの合成

[0175] [化29]



[0176] {1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[メチルー(3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル}-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イループロピル}-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 1. 38gを塩化メチレン20mLに溶解させ、トリフルオロ酢酸10mLを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え中和した後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1. 09g (92%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

[0177] MS (FAB)  $m/z$  590 ((M+H)<sup>+</sup>)

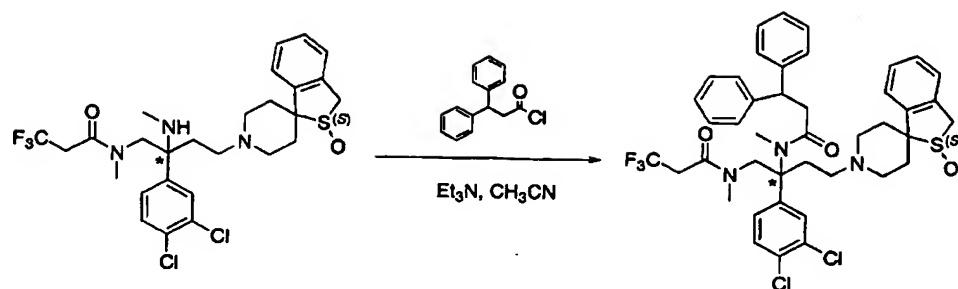
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1. 95-2. 68 (10H, m), 2. 26 (3H, s), 2. 54 (3H, s), 2. 92-3. 28 (4H, m), 3. 42 (1H, d, J=13Hz), 3. 93-4. 12 (2H, m), 4. 34 (1H, d, J=17Hz), 7. 25-7. 42 (5H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 63 (1H, d, J=2. 0Hz).

[0178] 実施例5(f)

N-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(3, 3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イループチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチループロピオンアミドの合成



[0179] [化30]



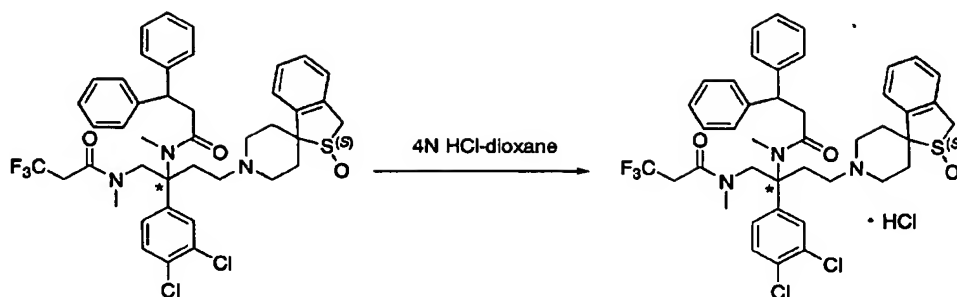
[0180] N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド}-1'-イソブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロピオンアミド 300mgをアセトニトリル5mLに溶解させ、氷冷下トリエチルアミン212 $\mu$ Lおよび3,3-ジフェニルプロピオンクロライド373mgを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、次いで酢酸エチル:メタノール=20:1から5:1)にて精製し、350mg(86%)の標題化合物を得た。

[0181]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
 1. 44-1. 58(1H, m), 1. 77-1. 92(1H, m), 1. 97-2. 47(7H, m), 2. 56(3H, s), 2. 65-2. 85(2H, m), 2. 97-3. 27(8H, m), 3. 97(1H, d,  $J=16.5$  Hz), 4. 05-4. 18(1H, m), 4. 29(1H, d,  $J=16.5$ Hz), 4. 22-4. 42(1H, m), 4. 61(1H, t,  $J=7.5$ Hz), 6. 72(1H, d,  $J=8.0$ Hz), 7. 10-7. 37(16H, m).

[0182] 実施例5(g)

N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオン)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド}-1'-イソブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロピオンアミド 塩酸塩の合成(化合物番号1)

[0183] [化31]



[0184] N-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(3, 3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチル-プロピオンアミド 350mgを塩化メチレン 2mLに溶解させ、4N塩酸-1, 4-ジオキサン 1mLを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取し、乾燥させ、307mg (84%)の標題化合物を得た。

[0185]  $[\alpha]_D^{27} = -14.1^\circ$  (c=0.21, MeOH)

MS (FAB) m/z 798 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.88-2.02 (1H, m), 2.15-2.60 (6H, m),

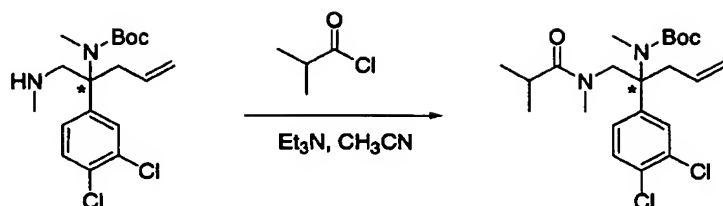
2.68-2.86 (1H, m), 2.90-3.10 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.15-3.50 (6H, m),

3.52-3.95 (3H, m), 4.08 (1H, d, J=17Hz), 4.23 (1H, d, J=12Hz), 4.36 (2H, t, J=7.5Hz), 4.69 (1H, d, J=17Hz), 7.03-7.48 (17H, m), 10.45 (1H, br).

[0186] 実施例6(a)

{1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチリル-メチルアミノ)-メチル]-3-ブテニル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0187] [化32]



[0188] 実施例4で得た[1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチル 2.0gをアセトニトリル40mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1.49mLおよびイソブチリルクロライド1.12mLを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、1.53g (64%)の標題化合物を得た。

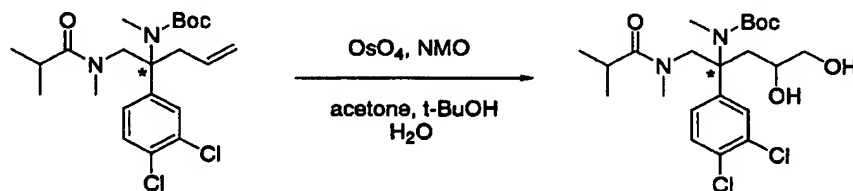
[0189] MS (FAB)  $m/z$  443 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.14 (6H, d, J=7.0Hz), 1.23 (9H, s), 2.55 (1H, dd, J=7.0, 13.5Hz), 2.78 (3H, s), 2.78-2.85 (2H, m), 3.09 (3H, s), 4.08-4.16 (2H, m), 4.86-4.99 (2H, m), 5.85-5.87 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.25 (1H, d, J=2.5Hz), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz).

[0190] 実施例6(b)

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[(イソブチリル-メチルアミノ)-メチル]-ブチル}-メチルカルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0191] [化33]



[0192] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチリル-メチルアミノ)-メチル]-3-ブテニル}-メチルカルバミン酸 tert-ブチル 1.12gをアセトン3mL、2-メチル-2-

プロパノール1.5mLおよび水1.5mLの混合溶媒に溶解させ、四酸化オスミウム(2.5%2-メチル-2-プロパノール溶液)302 $\mu$ L、N-メチルモルホリンN-オキサイド592mgを加え、室温にて2.5日撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて10分間撹拌した後、不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮を行い、1.13g(94%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

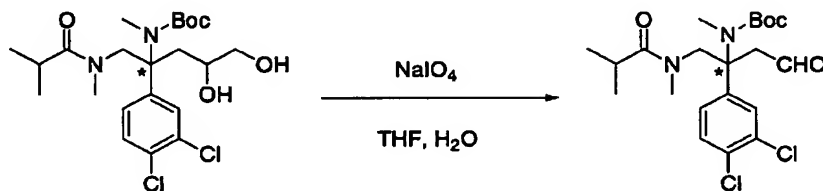
[0193] MS (FAB)  $m/z$  477 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.04–1.20 (15H, m), 1.90–2.23 (2H, m), 2.41 (1H, t, J=4.5Hz), 2.65–3.65 (9H, m), 3.72 (2H, t, J=5.0Hz), 5.02–5.28 (1H, m), 5.52–5.78 (1H, m), 7.00–7.15 (1H, m), 7.18–7.35 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz).

[0194] 実施例6(c)

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチル-メチルアミノ)-メチル]-3-オキソ-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0195] [化34]



[0196] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[(イソブチル-メチルアミノ)-メチル]-ブチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.41gをテトラヒドロフラン8mLおよび水8mLの混合溶媒に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム1.3gを加え室温にて1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.33g(定量的)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

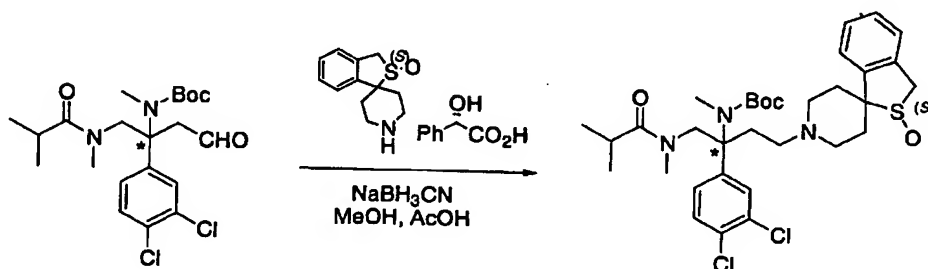
[0197] MS (FAB)  $m/z$  445 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.13 (6H, dd, J=3.0, 7.0 Hz), 1.23-1.29 (9H, m), 2.73 (3H, s), 2.76-2.84 (1H, m), 2.90 (1H, d, J=16Hz), 3.11 (3H, s), 3.16 (1H, d, J=16Hz), 4.10-4.18 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=13Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.33 (1H, d, J=2.5Hz), 7.41 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 9.71 (1H, t, J=2.0Hz).

[0198] 実施例6(d)

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチル-メチルアミノ)-メチル]-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0199] [化35]



[0200] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチル-メチルアミノ)-メチル]-3-オキソ-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.33gをメタノール15mLに溶解させ、スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド/(S)-(+)-マンデル酸塩 1.45gおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム257mgを加えた。酢酸を加えpH4とし、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、次いでクロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、1.85g (95%)の標題化合物を得た。

[0201] MS (FAB)  $m/z$  650 ((M+H)<sup>+</sup>)

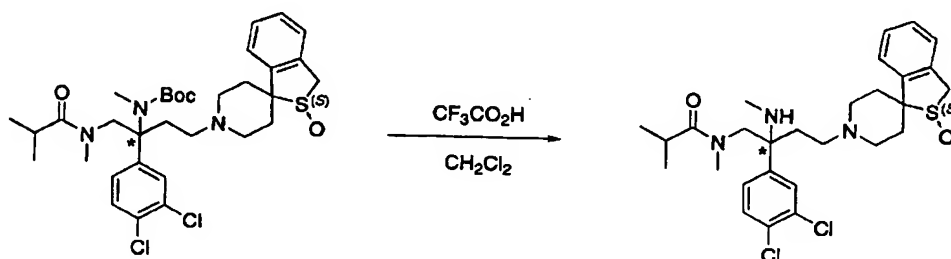
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.16 (6H, dd, J=4.0, 6.5

Hz), 1.20–1.29 (9H, m), 1.50 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 1.79–2.01 (2H, m), 2.17–2.52 (7H, m), 2.58–2.79 (2H, m), 2.82–2.87 (5H, m), 3.13 (3H, s), 3.97 (1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 4.07–4.19 (1H, m), 4.29 (1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5\text{Hz}$ ), 7.19–7.33 (5H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

[0202] 実施例6(e)

N-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル]-N-メチル-イソブチルアミドの合成

[0203] [化36]



[0204] {1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[(イソブチル-メチルアミノ)-メチル]-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.85gを塩化メチレン10mLに溶解させ、トリフルオロ酢酸5mLを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え中和した後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.35g (86%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

[0205] MS (FAB)  $m/z$  550 ( $(M+H)^+$ )

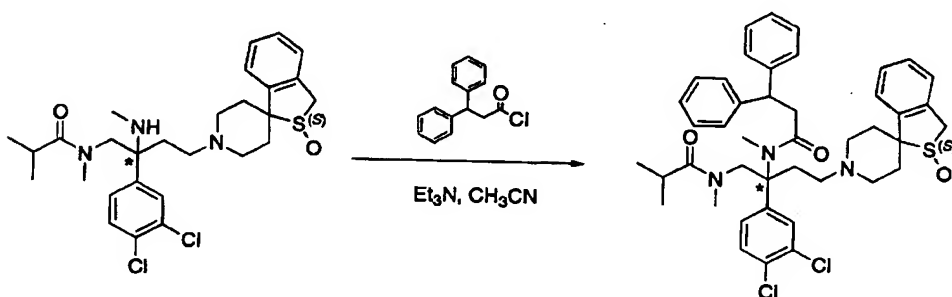
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.02 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.09 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.57–1.66 (4H, m), 2.05–2.17 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.31–2.45 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.64–2.79 (2H, m), 2.97–3.09 (2H, m), 3.34–3.39 (1H, m), 3.83–4.00 (1H, m), 4.02 (1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 7

. 25-7.40 (5H, m), 7.43(1H, d, J=8.5Hz), 7.58-7.65 (1H, m).

[0206] 実施例6(f)

N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[(3,3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド}-1'-イルーブチル}-N-メチル-イソブチルアミドの合成

[0207] [化37]



[0208] N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド}-1'-イルーブチル]-N-メチル-イソブチルアミド 1.0gをアセトニトリル20mLに溶解させ、氷冷下トリエチルアミン761  $\mu$ Lおよび3,3-ジフェニルプロピオニルクロライド1.34gを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、次いで酢酸エチル:メタノール=20:1、次いでクロロホルム:メタノール=20:1)にて精製した。

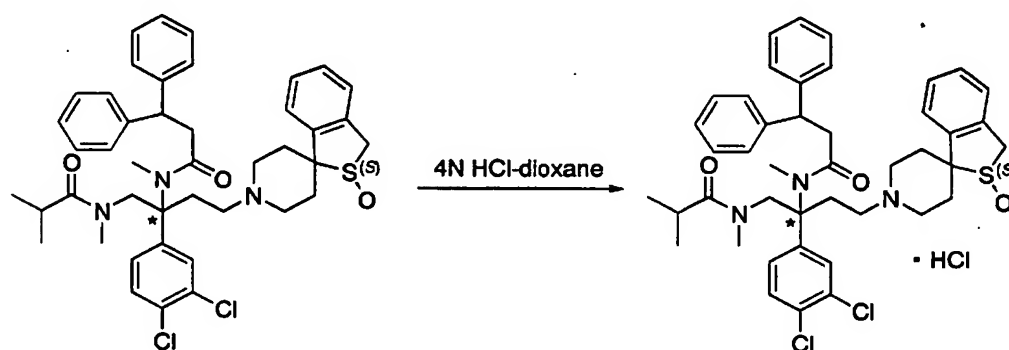
[0209] MS (FAB)  $m/z$  758 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.07(3H, s), 1.09(3H, s), 1.42-1.55(1H, m), 1.76-1.90(1H, m), 1.94-2.06(1H, m), 2.10-2.47(7H, m), 2.54(3H, s), 2.63-2.88(3H, m), 3.00-3.18(5H, m), 3.90-4.10(2H, m), 4.23-4.36(2H, m), 4.62(1H, t, J=7.5Hz), 6.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.12-7.35(16H, m).

[0210] 実施例6(g)

N-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(3, 3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル}-N-メチル-イソブチルアミド 塩酸塩の合成(化合物番号2)

[0211] [化38]



[0212] N-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(3, 3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル}-N-メチル-イソブチルアミドを塩化メチレンに溶解させ、4N塩酸-1, 4-ジオキサンを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取し、乾燥させ、1.15g(80%)の標題化合物を得た。

[0213] MS (FAB)  $m/z$  758 ((M+H)<sup>+</sup>)

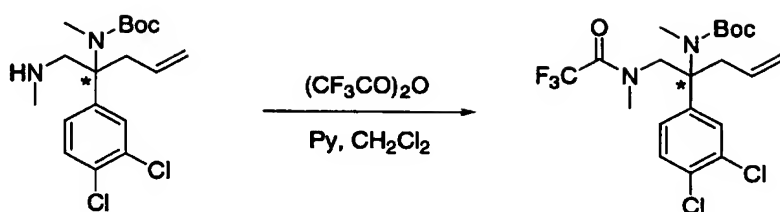
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.98 (6H, dd, J=3.0, 6.5Hz), 2.00 (1H, d, J=14.5Hz), 2.09-2.29 (3H, m), 2.33-2.47 (2H, m), 2.64-2.79 (3H, m), 3.00-3.03 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.23-3.50 (6H, m), 3.60-3.90 (1H, m), 4.09 (1H, d, J=17Hz), 4.22 (1H, d, J=10Hz), 4.36 (1H, t, J=7.0Hz), 4.70 (1H, d, J=17Hz), 7.06-7.17 (3H, m), 7.22-7.33 (10H, m), 7.33-7.45 (4H, m), 10.33 (1H, br).

[0214] 実施例7(a)

(1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[[メチル-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル]-3-ブテニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成



[0215] [化39]



[0216] 実施例4で得た[1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-  
 -メチルカルバミン酸 tert-ブチル240mgを塩化メチレン5mLに溶解し、氷冷下  
 ピリジン107  $\mu$ Lおよびトリフルオロ酢酸無水物186  $\mu$ Lを加え、氷冷下40分間攪拌  
 した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し  
 た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムク  
 ロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、250mg (77%)の  
 標題化合物を得た。

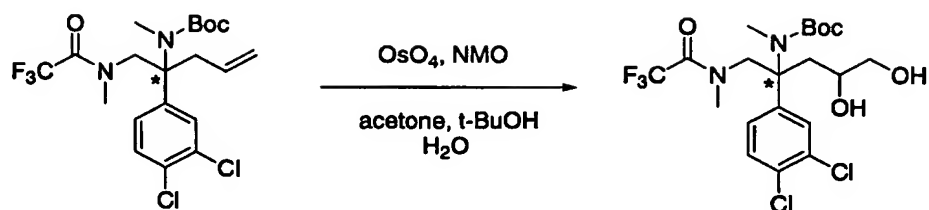
[0217] MS (FAB)  $m/z$  469 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.26 (9H, s), 2.58 (1H, dd, J=7.0, 13.5Hz), 2.77 (1H, dd, J=7.0, 13.5Hz), 3.02 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.07-4.28 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=13.5Hz), 4.86-5.06 (2H, m), 5.55-5.75 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.24 (1H, d, J=2.5Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz).

[0218] 実施例7(b)

{1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 4-ジヒドロキシ-1-[[メチル-(2, 2, 2-トリフルオ  
 ロアセチル)-アミノ]-メチル]-ブチル}-メチルカルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0219] [化40]



[0220] (1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-([メチルー(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル)-3-ブテニル)-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 659mgをアセトン 4mL、2-メチルー2-プロパノール2mLおよび水2mLの混合溶媒に溶解させ、四酸化オスミウム(2.5% 2-メチルー2-プロパノール溶液) 338  $\mu$ L、N-メチルモルホリンN-オキサイド329mgを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて30分間攪拌した後、不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、701mg (定量的)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

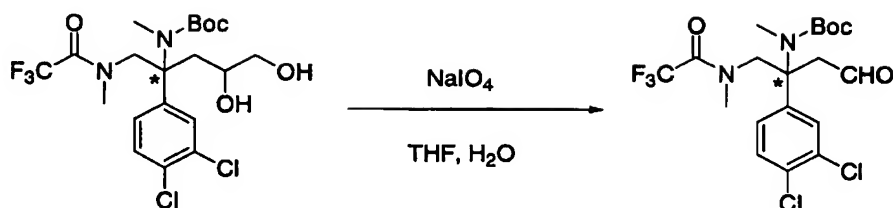
[0221] MS (FAB)  $m/z$  503 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.24 (9H, brs), 1.76–1.88 (1H, m), 1.94–2.20 (2H, m), 2.26–2.50 (1H, m), 3.00–3.30 (6H, m), 3.38–3.63 (2H, m), 3.70–3.82 (1H, m), 3.90–4.20 (1H, m), 4.95–5.25 (1H, m), 7.00–7.15 (1H, m), 7.22–7.32 (1H, m), 7.40–7.50 (1H, m).

[0222] 実施例7(c)

(1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-([メチルー(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル)-3-オキソプロピル)-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0223] [化41]



[0224] (1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 4-ジヒドロキシ-1-{[メチルー(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル}-ブチル)-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 701mgをテトラヒドロフラン4mLおよび水4mLの混合溶媒に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム596mgを加え室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、633mg (97%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

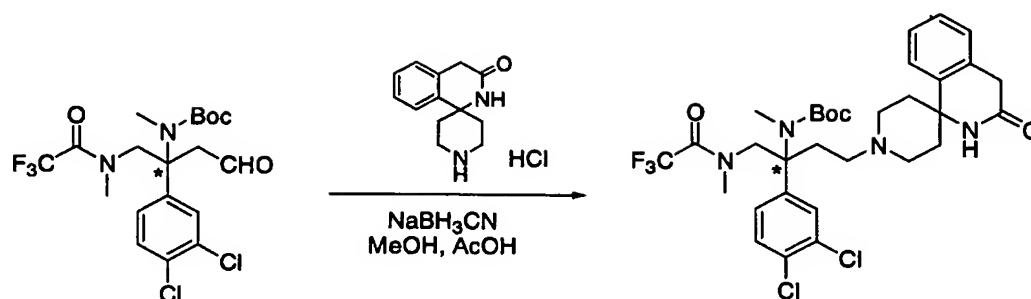
[0225] MS (FAB)  $m/z$  471 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.29 (9H, s), 2.95 (3H, s), 2.90-3.10 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.23 (1H, d, J=16Hz), 4.37 (1H, d, J=13.5Hz), 4.53 (1H, d, J=13.5Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.34 (1H, d, J=2.5Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 9.62 (1H, t, J=2.0Hz).

[0226] 実施例7(d)

{1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-{[メチルー(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル}-3-{スピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1'-イル-プロピル}-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0227] [化42]



[0228] (1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[[メチルー(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル]-3-オキソ-プロピル)-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 300mgをメタノール5mLに溶解させ、スピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-3(4H)-オン 塩酸塩 225mgおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム59mgを加えた。酢酸0.2mLを加えpH 4とし、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2、次いでクロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、323mg (76%)の標題化合物を得た。

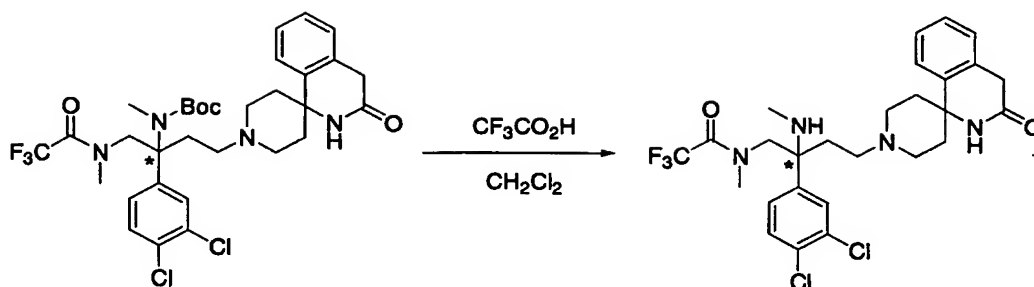
MS (FAB)  $m/z$  671 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.25 (9H, brs), 1.63-1.80 (2H, m), 1.90-2.30 (7H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.71 (1H, d, J=10Hz), 2.81 (1H, d, J=10Hz), 3.05 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.05-4.28 (1H, m), 4.45-4.68 (1H, m), 6.29 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.10-7.38 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz).

[0229] 実施例7(e)

N-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1'-イル-ブチル}-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルーアセトアミドの合成

[0230] [化43]



[0231] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[[メチル-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル]-3-{スピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1'-イル-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 323mgを塩化メチレン4mLに溶解させ、トリフルオロ酢酸2mLを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え中和した後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、264mg(96%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

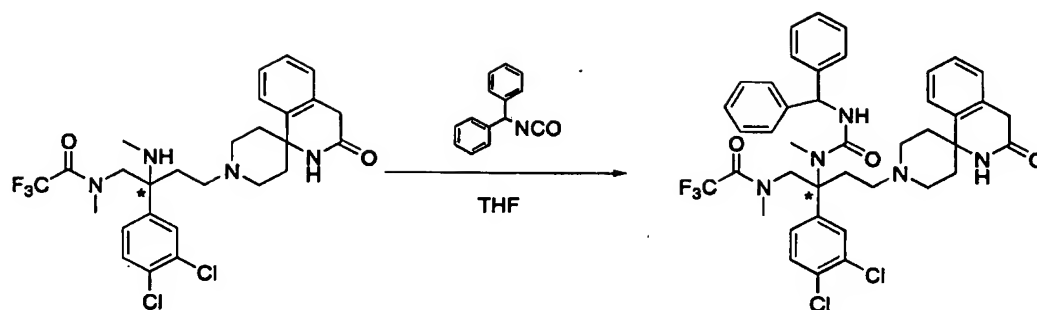
[0232] MS (FAB)  $m/z$  571 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.73-1.88 (2H, m), 1.95-2.60 (9H, m), 2.28 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.88-3.03 (2H, m), 3.48 (1H, d, J=14Hz), 3.64 (2H, s), 3.93 (1H, d, J=14Hz), 6.36 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.23-7.42 (4H, m), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.63 (1H, d, J=2.5Hz).

[0233] 実施例7(f)

N-{2-(3-ベンズヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3,4-ジヒドロジクロロフェニル)-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1'-イル-プロピル}-2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-アセトアミドの合成

[0234] [化44]



[0235] N-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1'-イルーブチル}-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド 264mgをテトラヒドロフラン5mLに溶解させ、ジフェニルメチルイソシアナート175  $\mu$ Lを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2、次いでクロロホルム:メタノール=20:1)にて精製した。

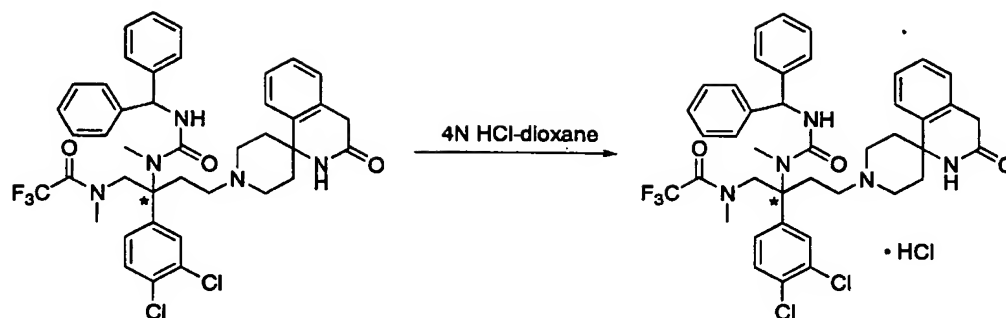
[0236] MS (FAB)  $m/z$  780 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.55-1.80(2H, m), 1.93-2.27(7H, m), 2.41-2.57(1H, m), 2.68-2.85(2H, m), 2.89(3H, s), 3.12(3H, s), 3.61(2H, s), 4.34(1H, d, J=13.5Hz), 4.49(1H, d, J=13.5Hz), 5.07(1H, d, J=7.0Hz), 5.99(1H, d, J=7.0Hz), 6.24(1H, s), 7.03(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.10-7.43(16H, m).

[0237] 実施例7(g)

N-{2-(3-ベンズヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3, 4-ジヒドロジクロロフェニル)-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1'-イルーブチル}-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド 塩酸塩の合成(化合物番号3)

[0238] [化45]



[0239] N-{2-(3-ベンズヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3, 4-ジヒドロジクロロフェニル)-4-{スピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-3(4H)-オン}-1'-イル-ブチル}-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチル-アセトアミドを塩化メチレンに溶解させ、4N塩酸-1, 4-ジオキサンを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取り、乾燥させ、319mg (85%)の標題化合物を得た。

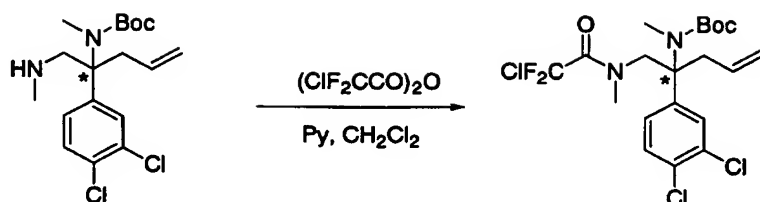
[0240] MS (FAB)  $m/z$  780 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.82-1.99 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.79-3.12 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.22-3.50 (8H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, s), 4.18 (1H, d, J=13.5 Hz), 4.36 (1H, d, J=13.5 Hz), 5.85 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.15-7.42 (15H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 8.29 (1H, s), 10.77 (1H, br).

[0241] 実施例8(a)

[1-[(2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ]-メチル]-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0242] [化46]



[0243] 実施例4で得た[1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチル500mgを塩化メチレン10mLに溶解し、氷冷下ピリジン163  $\mu$ Lおよびクロロジフルオロ酢酸無水物350  $\mu$ Lを加え、氷冷下50分間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、300 mg (46%)の標題化合物を得た。

[0244] MS (FAB)  $m/z$  487 ((M+3H)<sup>+</sup>), 485 ((M+H)<sup>+</sup>)

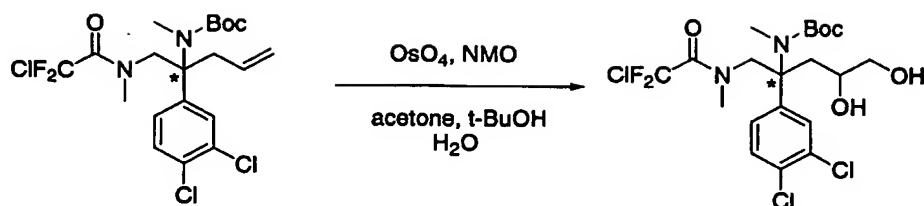
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.26 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J=7.0, 14Hz), 2.78 (1H, dd, J=7.0, 14Hz), 3.05 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.07-4.30 (1H, m), 4.40 (1H, d, J=12.5Hz), 4.89-5.01 (2H, m), 5.60-5.75 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.24 (1H, d, J=2.5Hz), 7.38 (1H, d, J=8.5Hz)

[0245] 実施例8(b)

[1-[(2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ]-メチル]-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 4-ジヒドロキシブチル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルの合成



[0246] [化47]



[0247] [1-{(2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ}-メチル]-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-ブテニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 300mgをアセトン10mL、2-メチル-2-プロパノール5mLおよび水5mLの混合溶媒に溶解させ、四酸化オスミウム(2.5% 2-メチル-2-プロパノール溶液)148  $\mu$ L、N-メチルモルホリンN-オキサイド218mgを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて30分間攪拌した後、不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、323mg (定量的)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

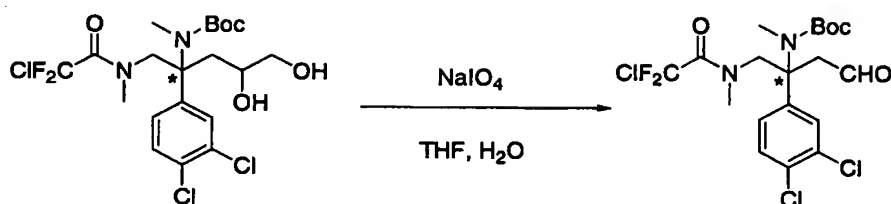
[0248] MS (FAB)  $m/z$  521 ((M+3H)<sup>+</sup>), 519 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.26 (9H, brs), 1.78-1.90 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.41 (1H, t, J=4.5Hz), 3.11 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.39-3.68 (1H, m), 3.72 (2H, t, J=4.5Hz), 3.90-4.40 (1H, m), 4.90-5.44 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0Hz), 7.43 (1H, dd, J=4.5, 8.0Hz).

[0249] 実施例8(c)

[1-{(2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ}-メチル]-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-オキソプロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0250] [化48]



[0251] [1-{{(2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ}-メチル}-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 4-ジヒドロキシブチル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 323mgをテトラヒドロフラン3mLおよび水3mLの混合溶媒に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム266mgを加え室温にて1.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮を行い、291mg (96%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

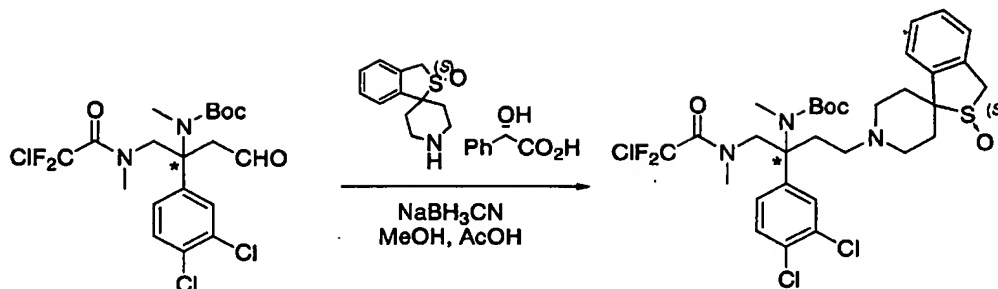
[0252] MS (FAB)  $m/z$  489 ((M+3H)<sup>+</sup>), 487 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.28 (9H, s), 2.97 (3H, s), 3.04 (1H, d, J=16.5Hz), 3.07 (3H, s), 3.22 (1H, d, J=16.5Hz), 4.36 (1H, d, J=13.5Hz), 4.55 (1H, d, J=13.5Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.5, 5.5Hz), 7.43 (1H, dd, J=5.5, 8.5Hz), 9.64 (1H, t, J=1.5Hz).

[0253] 実施例8(d)

{1-{{(2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ}-メチル}-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド}-1'-イループロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0254] [化49]



[0255] [1-{(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ}-メチル]-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-オキソプロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 956 mgをメタノール10mLに溶解させ、スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド/(S)-(+)-マンデル酸塩 878mgおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム156mgを加えた。酢酸0.3mLを加えpH 4とし、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2、次いでクロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、1.31g (96%)の標題化合物を得た。

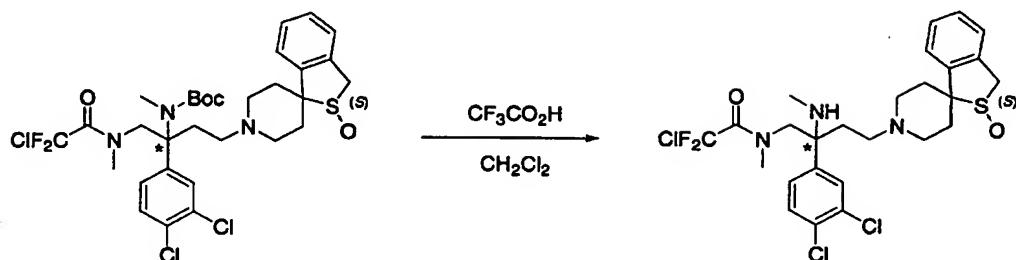
[0256] MS (FAB)  $m/z$  694 ((M+3H)<sup>+</sup>), 692 ((M+H)<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.26 (9H, s), 1.51 (1H, d, J=15Hz), 1.81-1.98 (1H, m), 2.01-2.44 (7H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 2.74 (1H, d, J=12Hz), 2.88 (1H, d, J=12Hz), 3.06 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.98 (1H, d, J=17Hz), 4.10-4.27 (1H, m), 4.30 (1H, d, J=17Hz), 4.40-4.70 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.20-7.38 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=8.5Hz).

[0257] 実施例8(e)

2-クロロ-N-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル}-2,2

ージフルオロ-N-メチルーアセトアミドの合成

[0258] [化50]



[0259] {1-[(2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセチル)-メチルアミノ]-メチル}-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-{スピロ[ベンゾ(c)チフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-プロピル}-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 1.31gを塩化メチレン10mLに溶解させ、トリフルオロ酢酸5mLを加え、室温にて45分間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え中和した後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、970mg (87%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

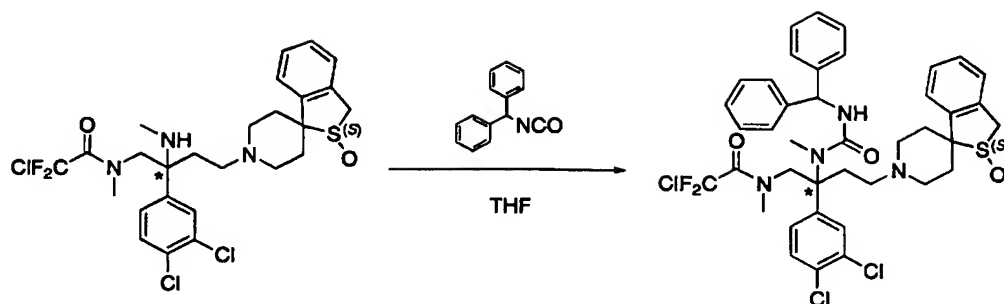
[0260] MS (FAB)  $m/z$  594 ((M+3H)<sup>+</sup>), 592 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.57-1.65 (2H, m), 1.96-2.22 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.35-2.52 (6H, m), 2.75 (3H, t, J=2.0Hz), 2.95 (1H, d, J=12Hz), 3.06 (1H, d, J=10Hz), 3.49 (1H, d, J=14Hz), 3.91 (1H, d, J=14Hz), 4.02 (1H, d, J=17Hz), 4.34 (1H, d, J=17Hz), 7.28-7.37 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.66 (1H, d, J=2.5Hz).

[0261] 実施例8(f)

N-{2-(3-ベンゾヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-プロピル}-2-クロロ-2, 2-ジフルオロ-N-メチルーアセトアミドの合成

[0262] [化51]



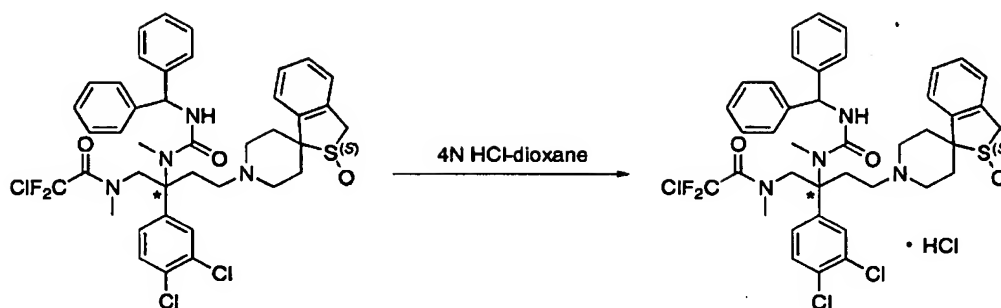
[0263] 2-クロロ-N-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル}-2, 2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミド 85mgをテトラヒドロフラン2mLに溶解させ、ジフェニルメチルイソシアナート90mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2、次いでクロロホルム:メタノール=20:1)にて精製した。

[0264]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.45-1.63(1H, m), 1.78-1.93(1H, m), 2.01-2.58(8H, m), 2.70-2.95(5H, m), 3.10(3H, s), 3.98(1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 4.30(1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 4.42(2H, br), 5.06(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.00(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.06(1H, dd,  $J=2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 7.10-7.33(16H, m).

[0265] 実施例8(g)

N-{2-(3-ベンゾヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル}-2-クロロ-2, 2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミド 塩酸塩の合成(化合物番号4)

[0266] [化52]



[0267] N-{2-(3-ベンゾヒドリル-1-メチルウレイド)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イーループチル}-2-クロロ-2, 2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミドを塩化メチレンに溶解させ、4N塩酸-1, 4-ジオキサンを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取し、乾燥させ、104mg (88%)の標題化合物を得た。

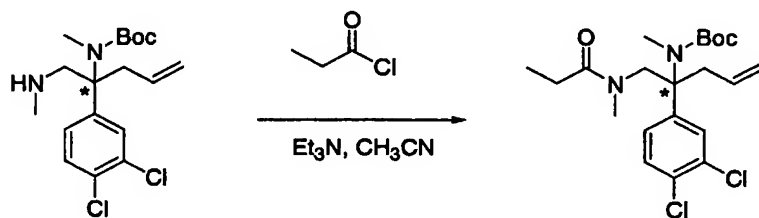
[0268] MS(FAB)  $m/z$ : 803 ((M+3H)<sup>+</sup>), 801 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.99 (1H, d, J=15Hz), 2.26 (2H, d, J=13Hz), 2.40-2.62 (1H, m), 2.70-2.88 (4H, m), 2.90-3.18 (7H, m), 3.20-3.43 (2H, m), 3.55 (2H, d, J=9.0Hz), 4.08 (1H, d, J=17Hz), 4.22-4.28 (2H, m), 4.68 (1H, d, J=17Hz), 5.84 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22-7.40 (15H, m), 7.55 (2H, d, J=8.5Hz), 10.78 (1H, br).

[0269] 実施例9(a)

{1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-3-ブテニル-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0270] [化53]



[0271] 実施例4で得た[1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノメチル-3-ブテニル]

ーメチルーカルバミン酸 tert-ブチル 2.0gをアセトニトリル40mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1.49mLおよびプロピオニルクロライド932  $\mu$ Lを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、1.44g (63%)の標題化合物を得た。

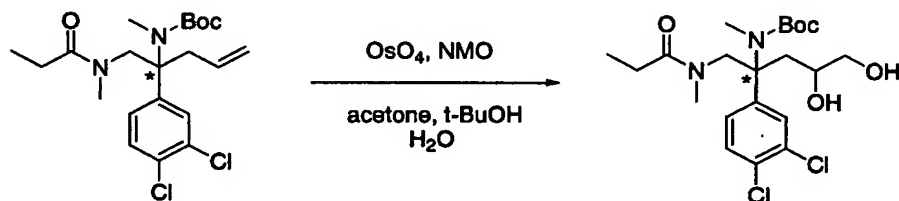
[0272] MS (FAB)  $m/z$  429 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.16 (3H, t, J=7.5Hz), 1.19 (9H, brs), 2.35 (2H, q, J=7.5Hz), 2.57 (1H, dd, J=7.5, 13.5Hz), 2.75 (3H, s), 2.67–2.88 (1Hm), 3.08 (3H, s), 3.97–4.32 (2H, m), 4.82–5.03 (2H, m), 5.72–5.93 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.26 (1H, d, J=2.5Hz), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz).

[0273] 実施例9(b)

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-ブチル}-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0274] [化54]



[0275] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-3-ブテニル}-メチルーカルバミン酸 tert-ブチル 1.0gをアセトン3mL、2-メチルー2-プロパノール1.5mLおよび水1.5mLの混合溶媒に溶解させ、四酸化オスミウム(2.5%2-メチルー2-プロパノール溶液)278  $\mu$ L、N-メチルモルホリンN-オキサイド546mgを加え、室温にて一晩攪拌し。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え室温にて10分間攪拌した後、不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後

、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.09g（定量的）の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

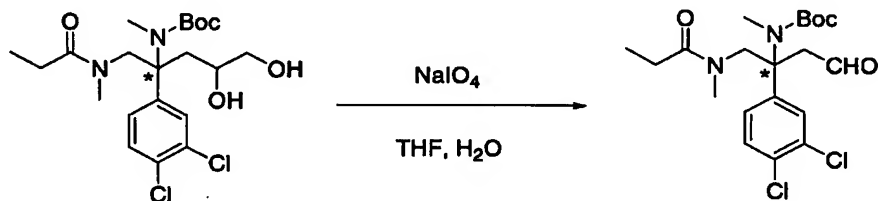
[0276] MS (FAB)  $m/z$  463 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.93–1.45 (12H, m), 1.98–2.50 (7H, m), 2.80–3.80 (8H, m), 5.00–5.28 (1H, m), 5.50–5.75 (1H, m), 7.00–7.16 (1H, m), 7.20–7.32 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz).

[0277] 実施例9(c)

{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-3-オキソプロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0278] [化55]



[0279] {1-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-ブチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 1.09gをテトラヒドロフラン8mLおよび水8mLの混合溶媒に溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム1.0gを加え室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、1.05g（定量的）の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

[0280] MS (FAB)  $m/z$  431 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 1.24 (9H, s), 2.35 (2H, q, J=7.5Hz), 2.69 (3H, s), 2.95 (1H, d, J=14.5Hz), 3.09 (3H, s), 3.20 (1H, d, J=14.5Hz), 4.17 (1H, d, J=13.5Hz), 4.44 (1H, d, J=13.5Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.33 (1H, d, J=2.5Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5

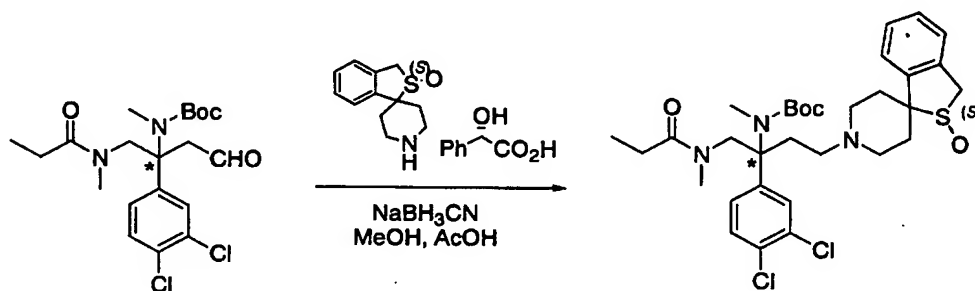


Hz), 9.71 (1H, t,  $J=2.0$  Hz).

[0281] 実施例9(d)

{1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド}-1'-イル-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[0282] [化56]



[0283] {1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[(メチルプロピオニルアミノ)-メチル]-3-オキソ-プロピル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル 300mgをメタノール5mLに溶解させ、スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド/(S)-(+)-マンデル酸塩 363mgおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム65mgを加えた。酢酸を加えpH 4とし、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4、次いでクロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、504mg(68%)の標題化合物を得た。

[0284] MS (FAB)  $m/z$  636 ((M+H)<sup>+</sup>)

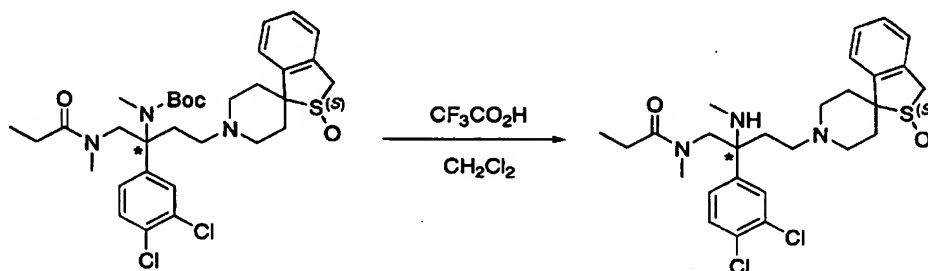
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.18 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.25 (9H, brs), 1.65-2.15 (6H, m), 2.20-3.25 (13H, m), 3.15 (3H, s), 4.00-4.25 (1H, m), 4.35-4.52 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.18-7.55 (6H, m).

[0285] 実施例9(e)

N-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン

−1 (3H), 4′−ピペリジン]−(2S)−オキサイド}−1′−イループチル]−N−メチル−プロ  
ピオンアミドの合成

[0286] [化57]



[0287] {1−(3, 4−ジクロロフェニル)−1−[(イソブチリルメチルアミノ)−メチル]−3−{スピロ  
[ベンゾ(c)チオフェン−1 (3H), 4′−ピペリジン]−(2S)−オキサイド}−1′−イループ  
ロピル}−メチル−カルバミン酸 tert−ブチル 504mgを塩化メチレン10mLに溶解  
させ、トリフルオロ酢酸5mLを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和重層  
水を加え中和した後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、  
無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、418mg (98%)の標題化合物を得  
た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

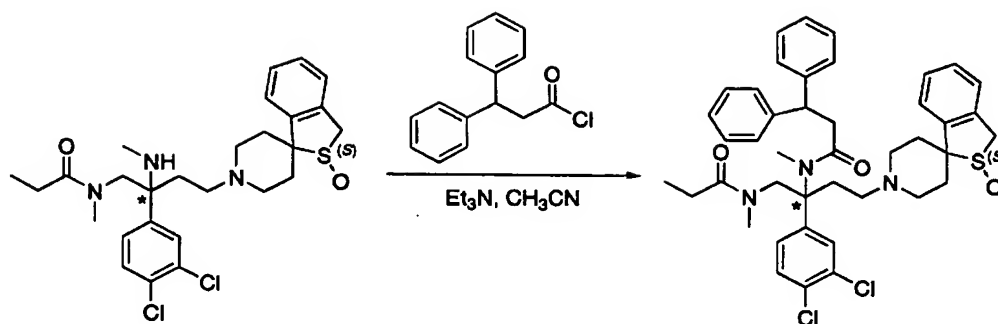
[0288] MS (FAB)  $m/z$  536 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.78−0.93 (1H, m), 1.12 (3  
H, t, J=7.5Hz), 1.06−1.18 (1H, m), 1.58−1.92 (3H, m), 2.  
10−2.66 (8H, m), 2.21 (3H, s), 2.29 (2H, q, J=7.5Hz), 2.44  
(3H, s), 3.96−4.14 (2H, m), 4.30−4.50 (2H, m), 7.13−7.58  
(7H, m).

[0289] 実施例9(f)

N−{2−(3, 4−ジクロロフェニル)−2−[(3, 3−ジフェニルプロピオニル)−メチルアミ  
ノ]−4−{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン−1 (3H), 4′−ピペリジン]−(2S)−オキサイド}  
−1′−イループチル}−N−メチル−プロピオンアミドの合成

[0290] [化58]



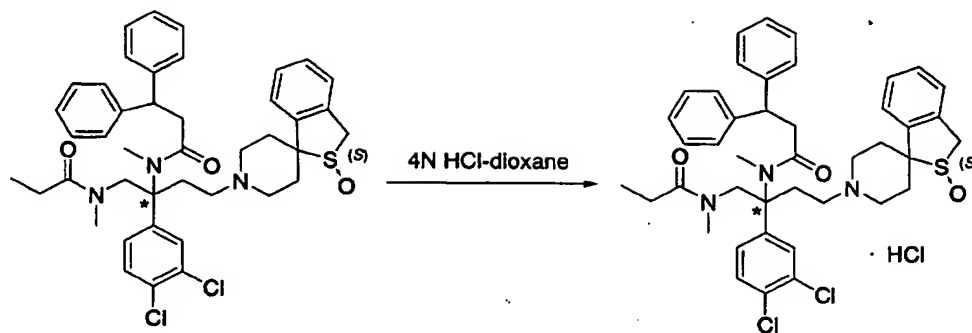
[0291] N-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド}-1'-イループチル]-N-メチルプロピオンアミド 418mgをアセトニトリル10mLに溶解させ、氷冷下トリエチルアミン217  $\mu$ Lおよび3, 3-ジフェニルプロピオンクロライド381mgを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4、次いで酢酸エチル:メタノール=10:1、次いでクロロホルム:メタノール=10:1)にて精製した。

[0292]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1. 10(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1. 43-1. 57(1H, m), 1. 77-1. 92(1H, m), 1. 96-2. 08(1H, m), 2. 10-2. 50(9H, m), 2. 47(3H, s), 2. 66-2. 90(2H, m), 3. 00-3. 20(5H, m), 3. 90-4. 08(2H, m), 4. 22-4. 38(2H, m), 4. 62(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6. 74(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7. 10-7. 35(16H, m).

[0293] 実施例9(g)

N-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(3, 3-ジフェニルプロピオン)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]}-(2S)-オキサイド}-1'-イループチル}-N-メチルプロピオンアミド 塩酸塩の合成(化合物番号5)

[0294] [化59]



[0295] N-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-[(3, 3-ジフェニルプロピオニル)-メチルアミノ]-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル}-N-メチル-プロピオンアミドを塩化メチレンに溶解させ、4N塩酸-1, 4-ジオキサンを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取、乾燥させ、388mg (64%)の標題化合物を得た。

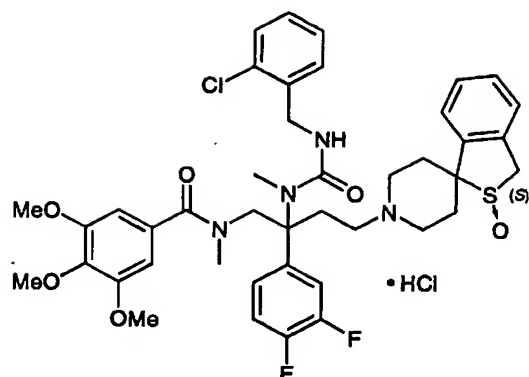
[0296] MS (FAB)  $m/z$  744 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.97 (3H, t, J=7.5Hz), 1.96 (1H, d, J=14.5Hz), 2.15-2.60 (13H, m), 2.88-3.52 (11H, m), 3.20 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.70-3.90 (1H, m), 4.08 (1H, d, J=17Hz), 4.18 (1H, d, J=12.5Hz), 4.36 (1H, t, J=7.0Hz), 4.68 (1H, d, J=17Hz), 7.00-7.50 (17H, m), 10.89 (1H, br).

[0297] 実施例10

N-{2-[3-(2-クロロベンジル)-1-メチル-ウレイド]-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-ブチル}-3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチル-ベンズアミド 塩酸塩(化合物番号6)

[0298] [化60]



[0299] ラセミ体

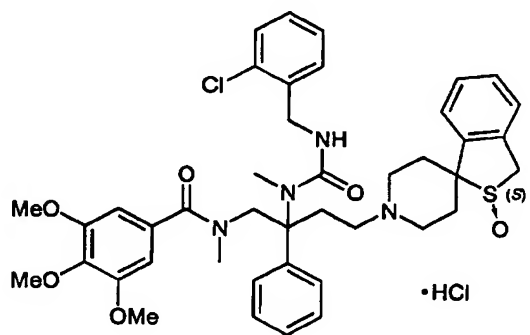
MS(FAB) $m/z$  809 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.92–2.10(1H, m), 2.18–2.32(2H, m), 2.40–2.88(4H, m), 3.06(3H, s), 3.00–3.30(5H, m), 3.43–3.82(12H, m), 3.90–4.13(2H, m), 4.20–4.30(2H, m), 4.43–4.57(1H, m), 4.67(1H, d, J=17Hz), 6.63(2H, s), 7.10–7.60(12H, m), 10.6(1H, br).

[0300] 実施例11

N-{2-[3-(2-クロロベンジル)-1-メチルウレイド]-2-フェニル-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イループチル}-3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(化合物番号7)

[0301] [化61]



[0302] ラセミ体

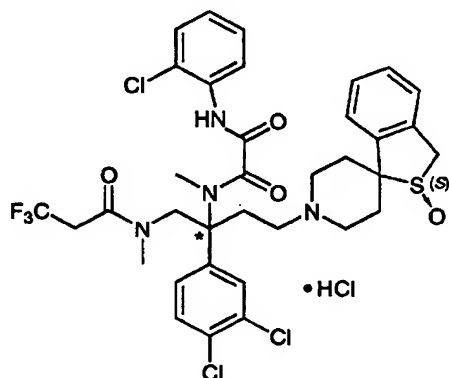
MS(FAB) $m/z$  773 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.92-2.08(1H, m), 2.20-2.40(4H, m), 2.58-2.90(3H, m), 2.94(3H, s), 3.00-3.30(5H, m), 3.47-3.97(12H, m), 4.07(1H, d, J=17Hz), 4.22-4.34(2H, m), 4.60-4.78(2H, m), 6.59(2H, s), 7.03-7.14(1H, m), 7.20-7.52(13H, m), 10.6(1H, br).

[0303] 実施例13

N-(2-クロロフェニル)-N'-{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[[メチルー(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル]-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-プロピル}-N'-メチル-オキサリアミド 塩酸塩(化合物番号9)

[0304] [化62]



[0305] MS(FAB) $m/z$  772 ((M+H)<sup>+</sup>)

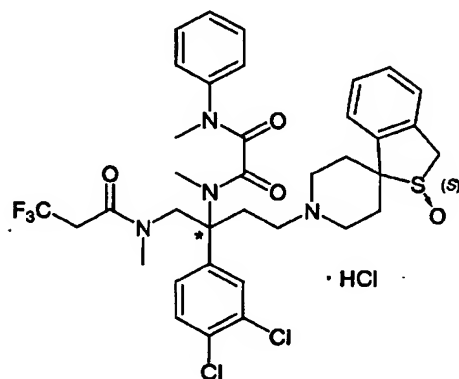
<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.92-2.10(1H, m), 2.20-2.40(2H, m), 2.52-2.94(5H, m), 3.00-3.42(7H, m), 3.50-3.80(5H, m), 3.92-4.10(1H, m), 4.09(1H, d, J=17Hz), 4.54(1H, d, J=13.5Hz), 4.70(1H, d, J=17Hz), 7.25-7.40(7H, m), 7.53-7.70(4H, m), 10.34(1H, s), 10.72(1H, br).

[0306] 実施例14

N-{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[[メチルー(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル]-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]-(

2S)-オキサイド}-1'-イル-プロピル}-N, N'-ジメチル-N'-フェニル-オキサール  
アミド 塩酸塩(化合物番号10)

[0307] [1463]



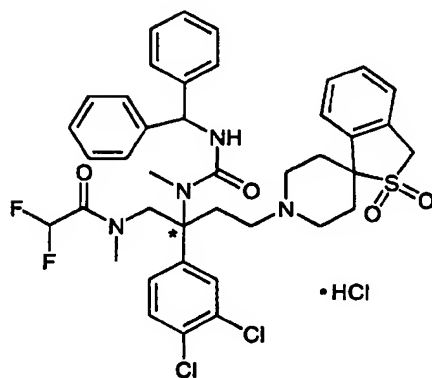
[0308] MS(FAB) $m/z$  751 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 92–2. 12(1H, m), 2. 20–2. 65(5H, m), 2. 73–3. 83(18H, m), 3. 90–4. 28(2H, m), 4. 69(1H, d, J=17Hz), 6. 64(1H, br), 7. 26–7. 60(11H, m), 10. 68(1H, br).

[0309] 实施例15

N-[2-(3-ベンズヒドリル-1-メチル-ウレイド)-2-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-4-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-2, 2-ジオキサイド}-1'-イル-ブチル]-2, 2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミド 塩酸塩(化合物番号11)

[0310] [化64]



[0311] MS(FAB)<sub>m/z</sub> 783 ((M+H)<sup>+</sup>)

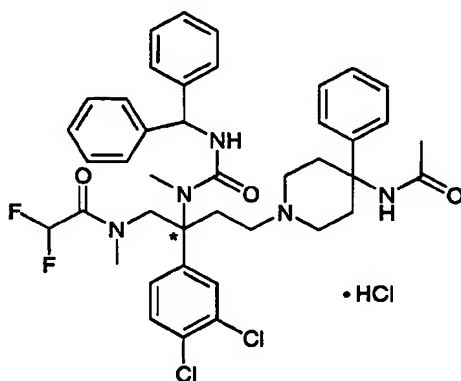
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.35–2.80 (9H, m), 2.90–3.

80(10H, m), 4.05–4.20(1H, m), 4.26(1H, d, J=13.5Hz), 4.76(2H, s), 5.83(1H, d, J=7.5Hz), 6.66(1H, t, J=52.5Hz), 7.20–7.65(17H, m), 10.99(1H, br).

[0312] 実施例16

N-[4-(4-アセチルアミノ-4-フェニル-ピペリジン-1'-イル)-2-(3-ベンズヒドリル-1-メチル-ウレイド)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-ブチル]-2,2-ジフルオロ-N-メチル-アセトアミド 塩酸塩(化合物番号12)

[0313] [化65]



[0314] MS(FAB)m/z 764 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93(3H, s), 2.13–2.75(8H, m), 2.85–3.80(11H, m), 4.05–4.20(1H, m), 4.27(1H, d, J=13.5Hz), 5.83(1H, d, J=7.5Hz), 6.68(1H, t, J=52.5Hz), 7.18–7.45(16H, m), 7.50–7.62(2H, m), 8.19(1H, s), 10.11(1H, br)

[0315] 実施例17

N-{1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{[メチル-(3,3,3-トリフルオロプロピオニル)-アミノ]-メチル}-3-{スピロ[ベンゾ(c)チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-(2S)-オキサイド}-1'-イル-プロピル}-N-メチル-ベンズアミド 塩酸塩(化合物番号13)



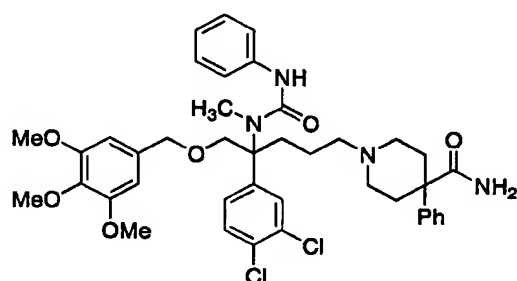


00(1H, m), 4.08(1H, d, J=17Hz), 4.33(1H, d, J=14Hz), 4.70(1H, d, J=17Hz), 7.10–7.58(12H, m), 10.6(1H, br).

[0321] 実施例19

1-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(1-メチル-3-フェニル-ウレイド)-5-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-ペンチル]-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸アミド(化合物番号15)

[0322] [化68]



[0323] ラセミ体

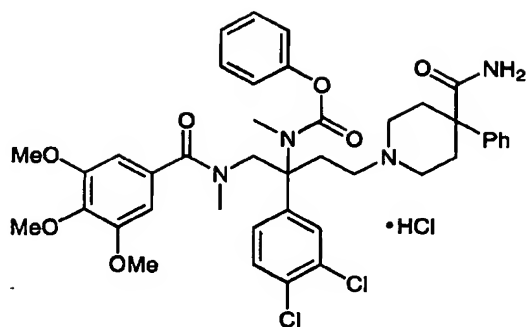
MS(FAB) $m/z$  763 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.20–1.38(2H, m), 1.95–2.10(4H, m), 2.16–2.40(6H, m), 2.42–2.58(2H, m), 3.05(3H, s), 3.77(6H, s), 3.83(3H, s), 4.00(1H, d, J=10Hz), 4.09(1H, d, J=10Hz), 4.48(2H, s), 5.18(2H, br), 6.44(2H, s), 6.86–7.00(3H, m), 7.18–7.40(10H, m), 7.45(1H, d, J=2.0Hz).

[0324] 実施例20

(3-(4-カルバモイル-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[メチル-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-アミノ]-メチル}-プロピル)-メチル-カルバミン酸フェニルエステル 塩酸塩(化合物番号16)

[0325] [化69]



[0326] ラセミ体

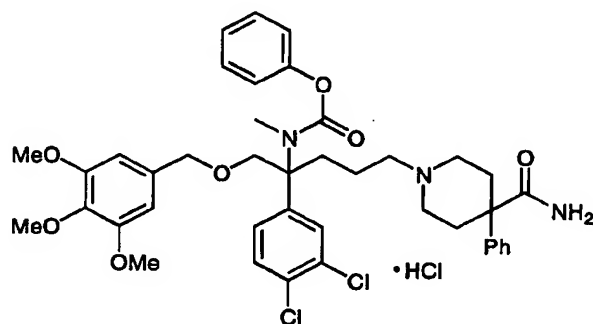
MS (FAB)  $m/z$  777 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.00–2.20 (2H, m), 2.52–3.40 (16H, m), 3.50–3.82 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.80 (6H, s), 3.90–4.10 (1H, m), 4.57–4.72 (1H, m), 6.66 (2H, s), 6.93–7.60 (11H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0Hz), 7.78 (1H, brs), 10.70 (1H, br).

[0327] 実施例21

[4-(4-カルバモイル-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシメチル)-ブチル]-メチル-カルバミン酸フェニルエステル 塩酸塩(化合物番号17)

[0328] [化70]



[0329] ラセミ体

MS (FAB)  $m/z$  764 ((M+H)<sup>+</sup>)

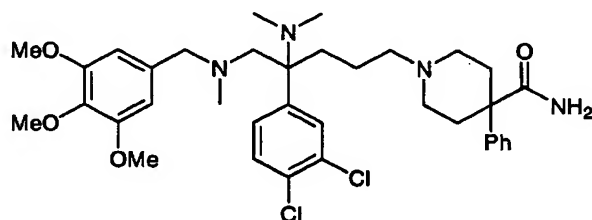
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.24–2.80 (8H, m), 2.86–3.15 (

4H, m), 3.31(3H, s), 3.38–3.52(2H, m), 3.82(9H, s), 3.90–4.10(2H, m), 4.44(2H, s), 5.22–5.38(2H, m), 6.45(2H, s), 6.80–7.08(2H, m), 7.10–7.48(11H, m), 12.18(1H, br).

[0330] 実施例22

1-{4-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ジメチルアミノ-5-[メチルー(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-アミノ]-ペンチル}-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸アミド(化合物番号18)

[0331] [化71]



[0332] ラセミ体

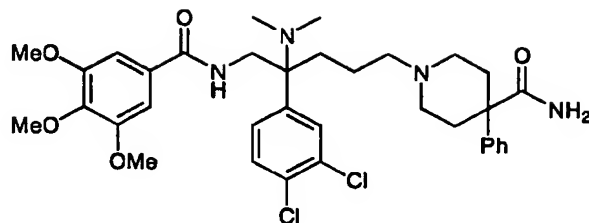
MS(FAB)m/z 671 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.30–1.48(2H, m), 1.95–2.45(19H, m), 2.50–2.65(2H, m), 2.79(1H, d, J=14Hz), 2.98(1H, d, J=14Hz), 3.33(1H, d, J=13Hz), 3.53(1H, d, J=13Hz), 3.82(3H, s), 3.83(6H, s), 5.19(2H, br), 6.48(2H, s), 7.20–7.45(7H, m), 7.64(1H, s).

[0333] 実施例23

1-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ジメチルアミノ-5-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-ペンチル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸アミド(化合物番号19)

[0334] [化72]



[0335] ラセミ体

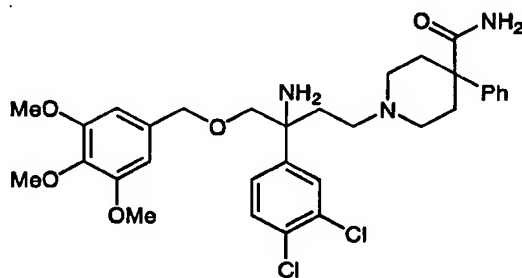
MS (FAB)  $m/z$  671 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.33–1.56 (2H, m), 1.72–1.88 (1H, m), 1.94–2.10 (3H, m), 2.20–2.40 (12H, m), 2.44–2.58 (2H, m), 3.67–3.78 (1H, m), 3.82–4.00 (10H, m), 5.15 (2H, br), 6.50–6.58 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.20–7.38 (6H, m), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz).

[0336] 実施例24

1-[3-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)-ブチル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸アミド (化合物番号20)

[0337] [化73]



[0338] ラセミ体

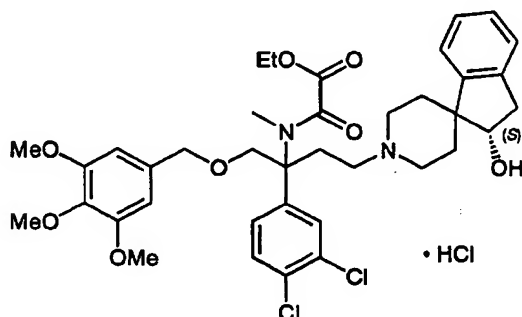
MS (FAB)  $m/z$  616 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.78–2.70 (14H, m), 3.52 (2H, d, J=9.0, 25.5Hz), 3.80 (6H, s), 3.83 (3H, s), 4.41 (2H, dd, J=12, 26.5Hz), 5.25 (2H, br), 6.41 (2H, s), 7.25–7.39 (7H, m), 7.59 (1H, d, J=2.0Hz).

## [0339] 実施例25

N-[1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-{スピロ[ ((2S)-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-  
 ピペリジン]}-1'-イル-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシメチル)-プロピル  
 ]-N-メチル-オキサラミン酸エチルエステル 塩酸塩(化合物番号21)

## [0340] [化74]



## [0341] ラセミ体

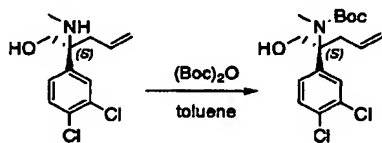
MS(FAB) $m/z$  729 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.09(3H, t, J=7.0Hz) 1.56-  
 1.67(1H, m), 1.88-2.34(4H, m), 2.60-3.00(5H, m), 3.08-3.  
 78(14H, m), 3.92-4.10(2H, m), 4.31(2H, q, J=7.0Hz), 4.27-4.  
 50(3H, m), 5.05(1H, br), 6.50(2H, s), 6.54(2H, br), 7.05-7.  
 50(5H, m), 7.63(1H, s), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 10.16(1H, br)

## [0342] 実施例26(a)

tert-ブチル [2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ(4-ペンテン)-2-  
 イル]-メチルカーバメートの合成

## [0343] [化75]



[0344] 2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテノール 271.5gを

乾燥トルエン1.0L中に溶解し、室温にてジ-tert-ブチルカーボネート341.6gの乾燥トルエン0.36L溶液を加え、3時間加熱還流した。反応液に氷冷下28%アンモニア水76mLを加え30分攪拌した後、n-ヘキサン0.8Lを加えた。有機層を水、1.5%塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、383gの標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

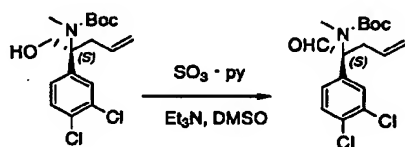
[0345] MS (EI)  $m/z$  359 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.38 (9H, s), 2.75 (3H, s), 2.70–2.98 (2H, m), 3.68–3.82 (1H, m), 4.02–4.18 (1H, m), 5.10–5.25 (2H, m), 5.75–5.97 (1H, m), 7.12 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J = 2.5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ).

[0346] 実施例26(b)

tert-ブチル [1-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ホルミル(3-ブテニル)]メチルカーバメートの合成

[0347] [化76]



[0348] tert-ブチル [2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ(4-ペンテン)-2-イル]-メチルカーバメート383gを脱水ジメチルスルホキシド1.92Lに溶解し、室温にてトリエチルアミン636gを加えた。氷冷下ピリジンサルファートリオキシドコンプレックス499gを加えた後、室温にて3時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して417.8gの標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

[0349] MS (EI)  $m/z$  357 ( $M^+$ )

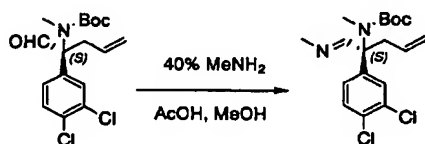
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.47 (9H, s), 2.53–2.77

(4H, m), 3.32–3.50 (1H, m), 5.05–5.25 (2H, m), 5.83–6.07 (1H, m), 7.22 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.5$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 9.36 (1H, s).

[0350] 実施例26(c)

tert-ブチル [2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルイミノ(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメートの合成

[0351] [化77]



[0352] 室温にて酢酸529g中に 40%メチルアミン-メタノール溶液1230mLを加え20分攪拌した後、tert-ブチル [1-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-ホルミル(3-ブテニル)]メチルカーバメート330. 1gのメタノール600mL溶液を加え、1時間加熱還流した。40%メチルアミン-メタノール溶液137mLを追加しさらに15分加熱還流した。反応液を飽和重層水中に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して324. 5gの標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

[0353] MS (EI)  $m/z$  370 ( $M^+$ )

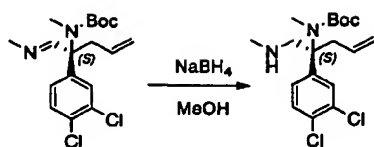
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.35 (9H, s), 2.76 (3H, s), 2.80–2.93 (1H, m), 3.25 (3H, d,  $J = 2.0$  Hz), 3.30–3.42 (1H, m), 5.01–5.18 (2H, m), 5.80–6.00 (1H, m), 7.15 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.35–7.46 (2H, m), 7.78 (1H, s).

[0354] 実施例26(d)

tert-ブチル [2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノ(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメートの合成



[0355] [化78]



[0356] tert-ブチル [2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルイミノ(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート314. 5gをメタノール2Lに溶解し、氷冷水素化ホウ素ナトリウム38. 5gを加え3時間攪拌した。アセトン177gを加え30分攪拌した後、水中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をメタノール2Lに溶解し、氷冷水素化ホウ素ナトリウム16. 0gを加え、30分攪拌した。アセトン49. 2gを加え30分攪拌した後、反応液を水中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して318. 8gの標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

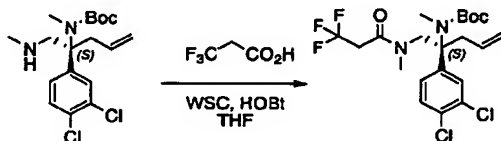
[0357] MS (EI)  $m/z$  372 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1. 19 (9H, s), 2. 33 (3H, s), 2. 72–3. 03 (4H, m), 3. 10 (3H, s), 3. 06–3. 22 (1H, m), 5. 08–5. 20 (2H, m), 5. 58–5. 77 (1H, m), 7. 08 (1H, dd,  $J = 2. 5, 8. 5$  Hz), 7. 30–7. 40 (2H, m).

[0358] 実施例26(e)

tert-ブチル [1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメートの合成

[0359] [化79]



[0360] 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物11. 5gを脱水テトラヒドロフラン0. 8Lに溶解し、室温にて3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸120. 3gを加えた。氷冷下、1-[3

ー(ジメチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミド塩酸塩180.0gを加え、同温にて10分攪拌した後、tert-ブチル [2-(S)ー(3, 4-ジクロロフェニル)ー1-メチルアミノ(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート318.8gの脱水テトラヒドロフラン0.9L溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、水、クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1→5:1→2:1→1:1)で精製し、275.7g (69.7%, 5工程)の標題化合物を得た。

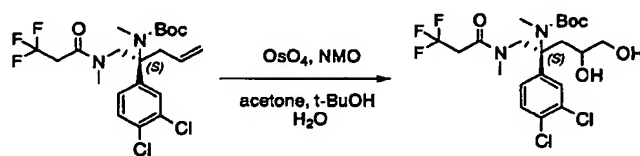
[0361] MS (FAB)  $m/z$  483 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.22 (9H, brs), 2.57 (1H, dd, J = 6.5, 7.5 Hz), 2.74-2.90 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.27-3.38 (2H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.25-4.42 (1H, m), 4.85-5.04 (2H, m), 5.64-5.85 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0362] 実施例26(f)

tert-ブチル {[2-(S)ー(3, 4-ジクロロフェニル)ー1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)ー4, 5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0363] [化80]



[0364] tert-ブチル [1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)ー2-(S)ー(3, 4-ジクロロフェニル) (4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート275.7gをアセトン690mLに溶解させ、t-ブチルアルコール345mL、水345mLを加えた。室温にてN-メチルモルホリン-N-オキシド103.3g、四酸化オスミウム(2.5% t-ブチルアルコール溶液) 58.0mLを加え、同温にて14時間攪拌した。氷冷下、チオ硫酸ナトリウム

・5水和物276gの水溶液2Lを加え、同温にて15分攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をクエン酸水溶液、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮して297.8gの標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

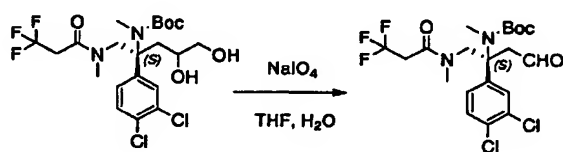
[0365] MS (FAB)  $m/z$  518 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.20 (9H, brs), 1.93–2.53 (4H, m), 3.09 (3H, s), 3.00–3.62 (6H, m), 3.68–3.80 (2H, m), 4.68–5.38 (2H, m), 7.00–7.10 (1H, m), 7.20–7.32 (1H, m), 7.37–7.46 (1H, m).

[0366] 実施例26(g)

tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0367] [化81]



[0368] tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-4,5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメート 297.8gをテトラヒドロフラン2.4Lに溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム246.0gの水1.2L溶液を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を水中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して277.7gの標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

[0369] MS (FAB)  $m/z$  485 ((M+H)<sup>+</sup>)

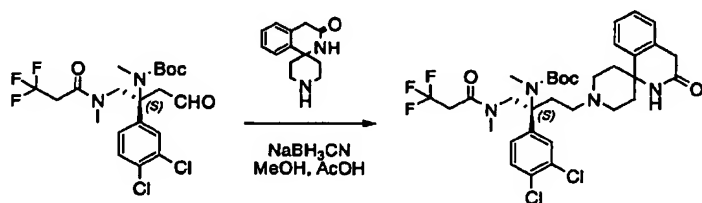
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.26 (9H, brs), 2.78 (3H, s), 2.94–3.14 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.18–3.37 (3H, m), 4.24 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.52 (1H, d, J = 13.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.67 (1H, t, J = 2

. 0 Hz).

[0370] 実施例26(h)

tert-ブチル {[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメートの合成

[0371] [化82]



[0372] tert-ブチル {[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-4-オキソ]ブタン-2-イル}メチルカーバメート3. 0gをメタノール15mLに溶解し、氷冷下シアノ水素化ホウ素ナトリウム450mg及び3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン) 1. 47g、次いで、酢酸0. 6 mLを加え、室温にて30分撹拌した。反応液を飽和重層水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して4. 23g(99. 8%)の標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

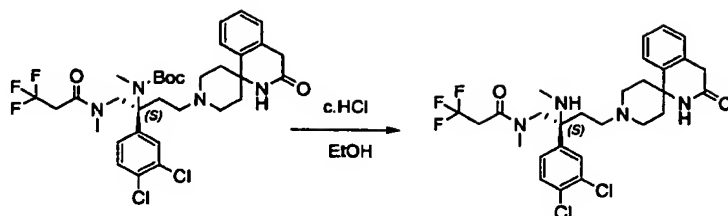
[0373] MS (FAB)  $m/z$  685 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1. 24 (9H, s), 1. 65-1. 78 (2H, m), 1. 87-2. 30 (7H, m), 2. 50-3. 02 (6H, m), 3. 12 (3H, s), 3. 16-3. 40 (2H, m), 3. 61 (2H, s), 4. 00-4. 22 (1 H, m), 4. 45-4. 67 (1H, m), 6. 30 (1H, br), 7. 02-7. 07 (1 H, m), 7. 12-7. 16 (1H, m), 7. 22-7. 44 (5H, m).

[0374] 実施例26(i)

N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミドの合成

[0375] [化83]



[0376] tert-ブチル {[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート} 4. 22gをエタノール20 mLに溶解し、氷冷下濃塩酸20mLを滴下した後、室温にて1. 5時間攪拌した。反応液を飽和重層水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮して3. 55g(98. 4%)の標題化合物を得た。

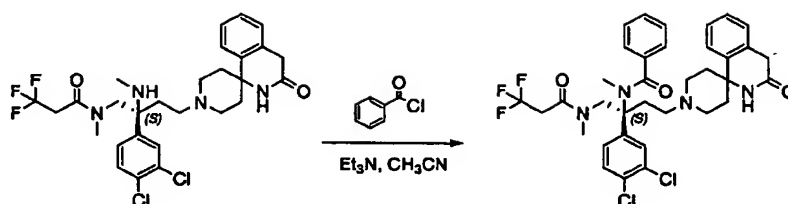
[0377] MS (FAB)  $m/z$  585 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1. 80 (2H, d, J = 12. 5 Hz), 1. 93-2. 40 (11H, m), 2. 47-2. 60 (4H, m), 2. 90-3. 00 (2H, m), 3. 18-3. 20 (2H, m), 3. 44 (1H, d, J = 14 Hz), 3. 64 (2H, s), 3. 95 (1H, d, J = 14 Hz), 6. 37 (1H, br), 7. 14-7. 18 (1H, m), 7. 24-7. 40 (4H, m), 7. 44 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 62 (1H, d, J = 2. 0 Hz).

[0378] 実施例26(j)

N-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミドの合成

[0379] [化84]



[0380] N-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド440mgをアセトニトリル5mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン314  $\mu$ L及びベンゾイルクロライド174  $\mu$ Lを加え、同温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、0.5N塩酸水、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、442mg(85.5%)の標題化合物を白色粉末として得た。

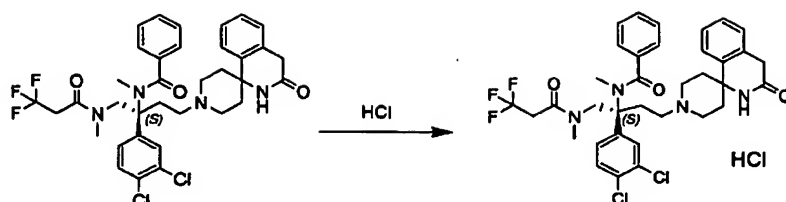
[0381] MS (FAB)  $m/z$  689 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.69–1.80 (2H, m), 2.06–2.34 (6H, m), 2.42–2.54 (1H, m), 2.60–2.71 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 11 Hz), 2.87 (1H, d, J = 11 Hz), 3.02 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.18–3.39 (2H, m), 3.62 (2H, s), 4.45–4.60 (2H, m), 6.31 (1H, br), 7.12–7.16 (1H, m), 7.20–7.35 (4H, m), 7.37–7.48 (7H, m).

[0382] 実施例26(k)

N-{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド塩酸塩(化合物番号22)の合成

[0383] [化85]



[0384] N-{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド 442mgをクロロホルムに溶解し、4N塩酸-1,4-ジオキササン160  $\mu$ Lを加えた後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取し、乾燥させ、391mg(84.0%)の標題化合物を白色粉末として得た。

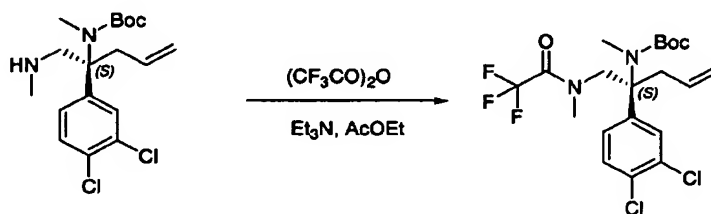
[0385] MS (FAB)  $m/z$  689 ( $(M+H)^+$ ) (フリー体)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.93 (2H, d,  $J = 13$  Hz), 2.48-2.62 (3H, m), 2.70-2.80 (4H, m), 2.88-3.14 (4H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.33-3.53 (3H, m), 3.62 (2H, s), 3.72 (2H, q,  $J = 11$  Hz), 4.05-4.20 (1H, m), 4.53 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 7.18-7.68 (11H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.36 (1H, s), 10.56 (1H, br).

[0386] 実施例27(a)

tert-ブチル [1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメートの合成

[0387] [化86]



[0388] 実施例26(d)で合成したtert-ブチル [2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メ

チルアミノ(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート3.55gを酢酸エチル20mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン2.65mL及びトリフルオロ酢酸無水物1.88mLを加え、室温にて45分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にて中和した後、酢酸エチルにて抽出し、クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1〜2:1)にて精製し、4.22g (94.7%)の標題化合物を得た。

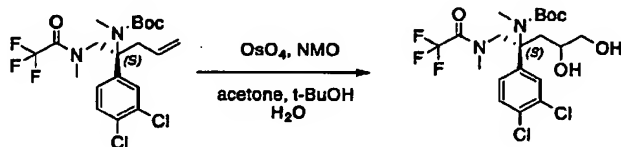
[0389] MS (FAB)  $m/z$  469 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.26 (9H, s), 2.58 (1H, dd, J = 7.0, 13.5 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 7.0, 13.5 Hz), 3.02 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.07-4.28 (1H, m), 4.43 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.86-5.06 (2H, m), 5.55-5.75 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0390] 実施例27(b)

tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-4,5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0391] [化87]



[0392] 実施例26(f)と同様に、tert-ブチル [1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート4.3gを用い、4.56g (98.9%)の標題化合物を得た。

[0393] MS (FAB)  $m/z$  503 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.24 (9H, brs), 1.76-1.88 (1H, m), 1.94-2.20 (2H, m), 2.26-2.50 (1H, m), 3.00

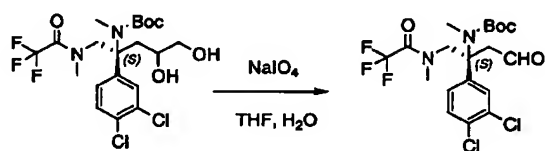


-3.30 (6H, m), 3.38-3.63 (2H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 3.90-4.20 (1H, m), 4.95-5.25 (1H, m), 7.00-7.15 (1H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m).

[0394] 実施例27(c)

tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0395] [化88]



[0396] 実施例26(g)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-4,5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメート4.5gを用い、4.17g (99.0%)の標題化合物を得た。

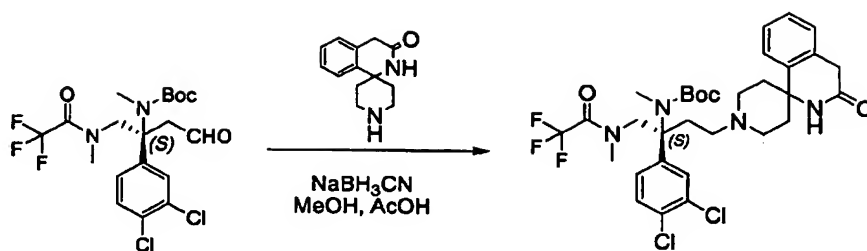
[0397] MS (FAB)  $m/z$  471 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.29 (9H, s), 2.95 (3H, s), 2.90-3.10 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.23 (1H, d, J = 16 Hz), 4.37 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.53 (1H, d, J = 13.5 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.62 (1H, t, J = 2.0 Hz).

[0398] 実施例27(d)

tert-ブチル {[1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0399] [化89]



[0400] 実施例26(h)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-4-オキソ]ブタン-2-イル}メチルカーバメート1.96gを用い、2.65g (94.9%)の標題化合物を得た。

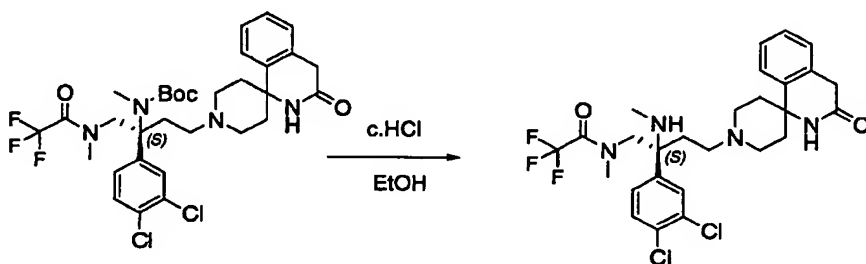
[0401] MS (FAB)  $m/z$  671 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.25 (9H, brs), 1.63–1.80 (2H, m), 1.90–2.30 (7H, m), 2.45–2.60 (1H, m), 2.71 (1H, d, J = 10 Hz), 2.81 (1H, d, J = 10 Hz), 3.05 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.05–4.28 (1H, m), 4.45–4.68 (1H, m), 6.29 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.10–7.38 (5H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0402] 実施例27(e)

N-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミドの合成

[0403] [化90]



[0404] 実施例26(i)と同様に、tert-ブチル {[1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセ

トアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート  
2. 65gを用い、2. 30g(quant. )の標題化合物を得た。

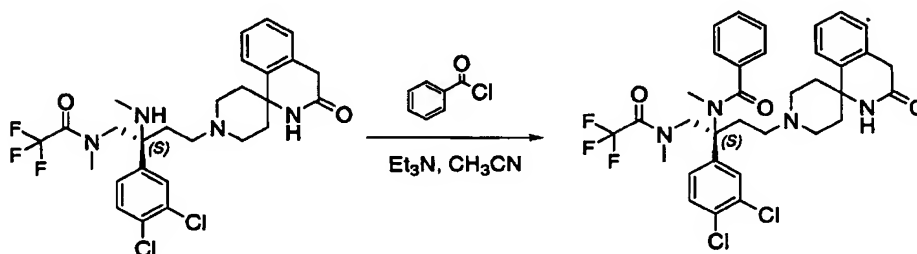
[0405] MS (FAB)  $m/z$  571 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1. 73-1. 88 (2H, m), 1. 95-2. 60 (9H, m), 2. 28 (3H, s), 2. 72 (3H, s), 2. 88-3. 03 (2H, m), 3. 48 (1H, d, J = 14 Hz), 3. 64 (2H, s), 3. 93 (1H, d, J = 14 Hz), 6. 36 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J = 2. 5, 8. 5 Hz), 7. 23-7. 42 (4H, m), 7. 45 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 63 (1H, d, J = 2. 5 Hz).

[0406] 実施例27(f)

N-{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミドの合成

[0407] [化91]



[0408] 実施例26(j)と同様に、N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド1. 95gを用いて、1. 48g (64. 2%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0409] MS (FAB)  $m/z$  675 ((M+H)<sup>+</sup>)

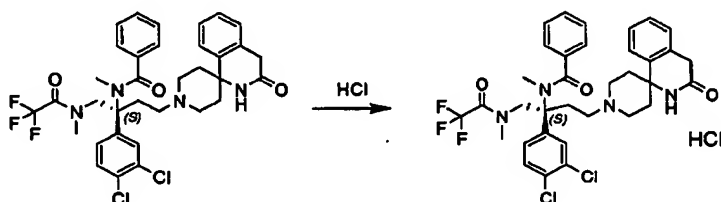
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1. 70-1. 80 (2H, m), 2. 06-2. 32 (6H, m), 2. 36-2. 46 (1H, m), 2. 62-2. 72 (1H, m), 2. 79 (1H, d, J = 12 Hz), 2. 87 (1H, d, J = 12 Hz), 3. 14

(3H, s), 3.16 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.56–4.67 (2H, m),  
 , 6.30 (1H, br), 7.13–7.17 (1H, m), 7.19–7.35 (4H, m),  
 7.38–7.47 (7H, m).

[0410] 実施例27(g)

N-{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド塩酸塩(化合物番号23)の合成

[0411] [化92]



[0412] 実施例26(k)と同様に、N-{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド350mgを用い、350mg(94.9%)の標題化合物を白色粉末として得た。

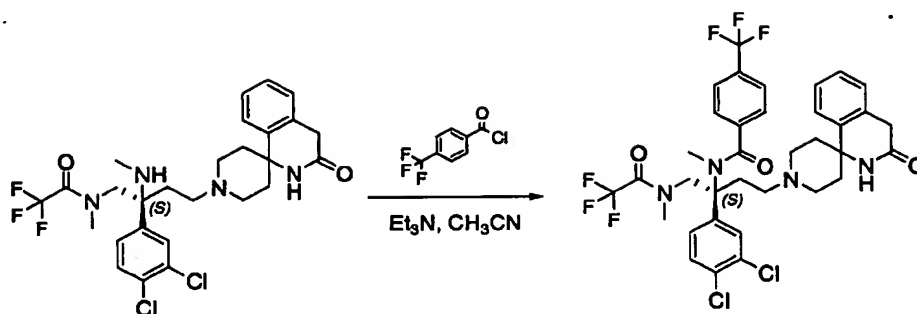
[0413] MS(FAB)m/z 675 ((M+H)<sup>+</sup>) (フリー体)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.90–2.08 (2H, m),  
 2.42–2.87 (4H, m), 2.97 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.12–3.70 (8H, m), 4.25 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.69 (1H, d, J = 14.5 Hz), 7.15–7.77 (11H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.26 (1H, s), 10.7 (1H, br).

[0414] 実施例28(a)

N-{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミドの合成

[0415] [化93]



[0416] 実施例26(j)と同様に、実施例27(e)で合成したN-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド 200mg及び4-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド156  $\mu$ lを用いて、172mg (66.1%)の標題化合物を淡黄色粉末として得た。

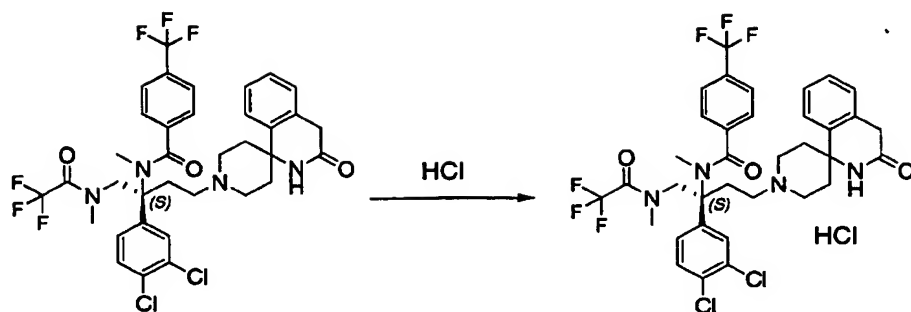
[0417] MS (FAB)  $m/z$  743 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.71-1.81 (2H, m), 2.06-2.32 (6H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 12 Hz), 2.87 (1H, d, J = 12 Hz), 3.11 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.49 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.68 (1H, d, J = 13.5 Hz), 6.29 (1H, br), 7.13-7.35 (5H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[0418] 実施例28(b)

N-{1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチル-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド塩酸塩(化合物番号24)の合成

[0419] [化94]



[0420] 実施例26(k)と同様に、N-{1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド172mgを用い、137mg(76.0%)の標題化合物を白色粉末として得た。

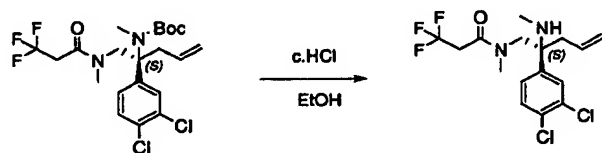
[0421] MS (FAB)  $m/z$  743 ( $(M+H)^+$ ) (フリー体)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.92–2.02 (2H, m), 2.47–2.63 (1H, m), 2.65–2.83 (2H, m), 2.90–3.08 (8H, m), 3.12–3.52 (3H, m), 3.55–3.65 (3H, m), 4.21 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 4.76 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 7.20–7.24 (1H, m), 7.27–7.40 (4H, m), 7.58–7.75 (4H, m), 7.82–7.90 (3H, m), 8.25 (1H, s), 10.76 (1H, br).

[0422] 実施例29(a)

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルアミノ)-4-ペンテニル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミドの合成

[0423] [化95]



[0424] 実施例26(e)で合成したtert-ブチル [1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバ

メート2.42gをエタノール15.4mLに溶解し、氷冷にて濃塩酸15.4mLを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にて中和した後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して2.10gの標題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

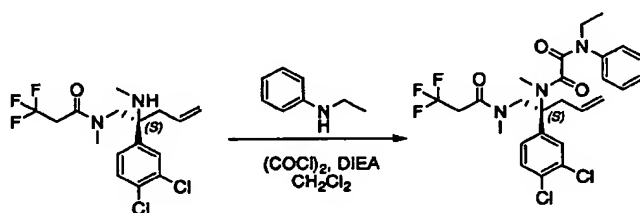
[0425] MS (FAB)  $m/z$  383 ( $(M+H)^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.52–1.72 (1H, br), 2.20 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.65 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.11 (2H, dq,  $J = 2.0, 10$  Hz), 3.49 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 3.76 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 5.17–5.32 (2H, m), 5.78–5.90 (1H, m), 7.33 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

[0426] 実施例29(b)

$\text{N}^1$ –[1–(3, 3, 3–トリフルオロ– $\text{N}$ –メチルプロパンアミド)–2–(S)–(3, 4–ジクロロフェニル) (4–ペンテン–2–イル)]– $\text{N}^2$ –エチル– $\text{N}^1$ –メチル– $\text{N}^2$ –フェニルオキサザルアミドの合成

[0427] [化96]



[0428]  $\text{N}$ –[2–(S)–(3, 4–ジクロロフェニル)–2–(メチルアミノ)–4–ペンテニル]–3, 3, 3–トリフルオロ– $\text{N}$ –メチルプロパンアミド200mgを無水塩化メチレン1mLに溶解し、氷冷下 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ –ジイソプロピルエチルアミン109  $\mu\text{L}$ 、オキサリルクロライド109  $\mu\text{L}$ を加え30分攪拌した。 $\text{N}$ –エチルアニリン127mgの無水塩化メチレン1mL溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $n$ –ヘキサン:酢酸エチル=3:1–1:1)で精製し、

221mg(75.8%)の標題化合物を得た。

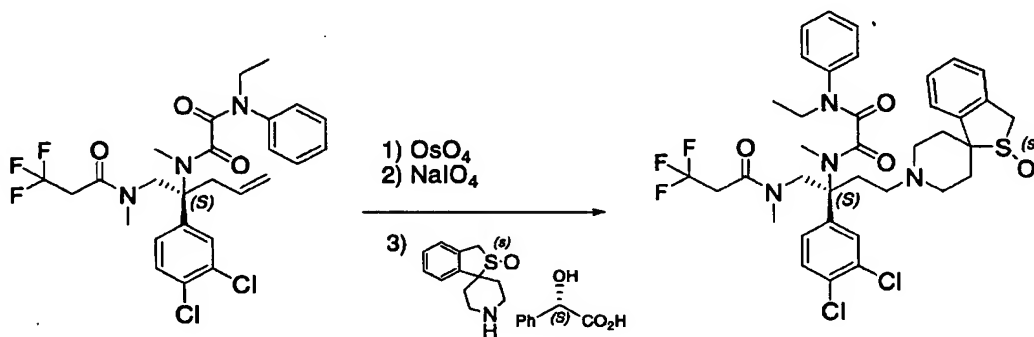
[0429] MS (FAB)  $m/z$  558 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.42–2.50 (1H, m), 2.73–2.92 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.13–3.35 (2H, m), 3.72–3.86 (2H, m), 4.07–4.28 (2H, m), 4.75–4.92 (2H, m), 5.28–5.41 (1H, m), 6.10 (1H, br), 6.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23–7.30 (2H, m), 7.45–7.52 (3H, m).

[0430] 実施例29(c)

N<sup>1</sup>-{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミドの合成

[0431] [化97]



[0432] 実施例26(f)と同様に、N<sup>1</sup>-[1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミド850mgを用いて、N<sup>1</sup>-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-4,5-ジヒドロキシ}ペンタン-2-イル}-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミド889mgを得た。次いで、実施例26(g)と同様に、N<sup>1</sup>-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-4,5-ジヒドロキシ}ペンタン-2-イル}-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミド889mgを用いて、N<sup>1</sup>-{2-(S-



)- (3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-4-  
 -オキシ}ブタン-2-イル}-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキザルアミド857  
 mgを得た。次いで、実施例26(h)と同様に、N<sup>1</sup>-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-  
 -1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-4-オキシ}ブタン-2-イル}-  
 N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキザルアミド 857mg、及びスピロ(ベンゾ(c)  
 チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)/(S)-(+)-マンデル  
 酸塩616mgを用いて、736mg(63. 2%、3工程)の標題化合物を白色粉末として  
 得た。

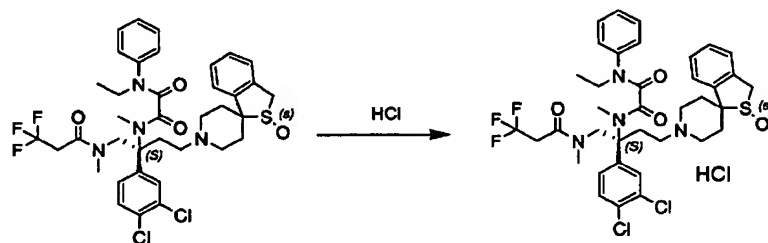
[0433] MS (FAB) m/z 765 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1. 17 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 49 (1H, d, J = 13. 5 Hz), 1. 77-2. 02 (3H, m), 2. 12-2. 22 (2H, m), 2. 29-2. 46 (4H, m), 2. 63-2. 73 (2H, m), 2. 84 (3H, s), 3. 04 (3H, s), 3. 13-3. 38 (2H, m), 3. 70-3. 90 (2H, m), 3. 97 (1H, d, J = 17 Hz), 4. 10-4. 18 (1H, m), 4. 25-4. 40 (2H, m), 6. 20 (1H, br), 6. 98-7. 08 (2H, m), 7. 24-7. 35 (6H, m), 7. 43-7. 54 (3H, m).

[0434] 実施例29(d)

N<sup>1</sup>-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキザルアミド塩酸塩(化合物番号25)の合成

[0435] [化98]



[0436] 実施例26(k)と同様に、N<sup>1</sup>-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)

-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミド736mgを用い、611mg(83.1%)の標題化合物を白色粉末として得た。

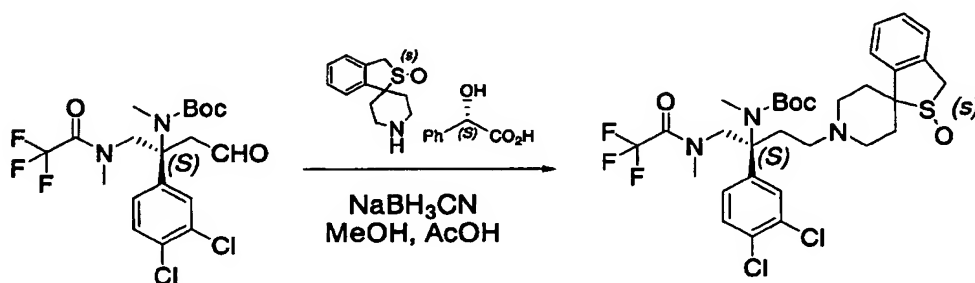
[0437]  $[\alpha]_D^{28} = -27.7^\circ$  (c 0.501, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.04 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.92-2.07 (1H, m), 2.20-2.40 (5H, m), 2.70-3.12 (5H, m), 3.14 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 3.86-4.00 (1H, m), 4.04-4.18 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 17Hz), 6.63 (1H, br), 7.22-7.58 (11H, m), 10.70 (1H, br).

[0438] 実施例30(a)

tert-ブチル {[1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート}の合成

[0439] [化99]



[0440] 実施例26(h)と同様に、実施例25(c)で合成したtert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメート1.0g及びスピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)/(S)-(+)-マンデル酸塩871mgを用い、1.34g (93.4%)の標題化合物を得た。

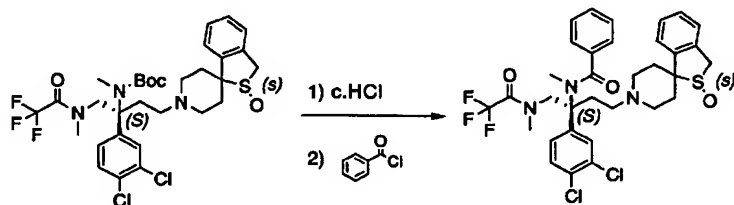
[0441] MS (FAB) m/z 676 ((M+H)<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.25 (9H, brs), 1.82–1.93 (1H, m), 1.96–2.08 (2H, m), 2.14–2.44 (6H, m), 2.48–2.60 (1H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 2.83–2.92 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.98 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 4.07–4.33 (1H, m), 4.30 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 4.43–4.60 (1H, m), 7.03–7.07 (1H, m), 7.25–7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz).

[0442] 実施例30(b)

N-{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミドの合成

[0443] [化100]



[0444] 実施例26(i)と同様に、tert-ブチル {[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート1.30gを用い、1.22g(92.2%)のN-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミドを得た。次いで、実施例36(j)と同様に、N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド100mgを用いて、77mg(65.4%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0445] MS (FAB)  $m/z$  680 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )

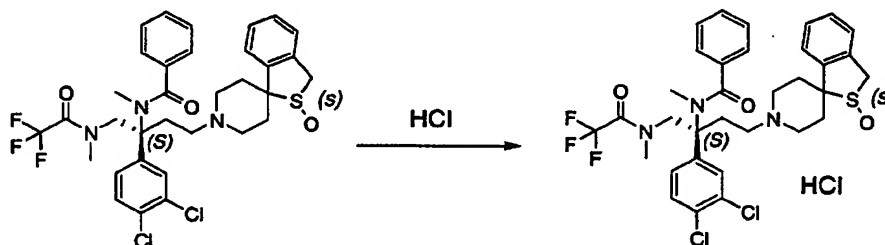
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.50–1.60 (1H, m), 1.83

-1.96 (1H, m), 2.05-2.50 (7H, m), 2.63-2.75 (1H, m),  
 2.81 (1H, d, J = 12 Hz), 2.94 (1H, d, J = 12 Hz), 3.12  
 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.3  
 1 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.55 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.6  
 7 (1H, d, J = 13.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.5, 8.0 Hz)  
 , 7.27-7.36 (4H, m), 7.38-7.47 (7H, m).

[0446] 実施例30(c)

N-{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェ  
 ニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン  
 )-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチル  
 ベンズアミド塩酸塩(化合物番号26)の合成

[0447] [化101]



[0448] 実施例26(k)と同様に、N-{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2  
 -(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイ  
 ド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド77  
 mgを用い、63mg(77.7%)の標題化合物を淡黄色粉末として得た。

[0449]  $[\alpha]_D^{28} = +9.2^\circ$  (c 0.509, MeOH)

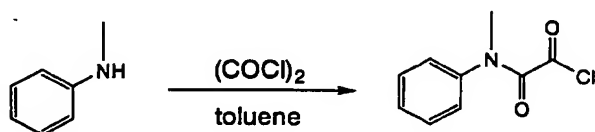
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.07 (1H, d, J = 1  
 6 Hz), 2.18-2.35 (2H, m), 2.60-2.82 (3H, m), 2.94 (3H,  
 s), 3.05 (3H, s), 3.06-3.30 (4H, m), 3.60-3.78 (2H, m  
 ), 4.09 (1H, d, J = 17 Hz), 4.18-4.28 (1H, m), 4.63 (1  
 H, d, J = 17 Hz), 4.70 (1H, d, J = 17 Hz), 7.31 (1H,  
 d, J = 7.0 Hz), 7.35-7.58 (9H, m), 7.64 (1H, d, J = 8

. 5 Hz), 7. 79 (1H, s), 10. 46 (1H, br).

[0450] 参考例1

(メチルフェニルアミノ)ーオキソアセチルクロライドの合成

[0451] [化102]

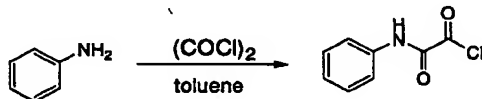


[0452] N-メチルアニリン1. 0gをトルエン10mLに溶解し、氷冷下オキザリルクロライド4. 07mLを加えた後、室温に戻して1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し1. 06g(86. 8%)の標題化合物を褐色油状物として得た。このものは精製することなく用いた。

[0453] 参考例2

オキソフェニルアミノアセチルクロライドの合成

[0454] [化103]

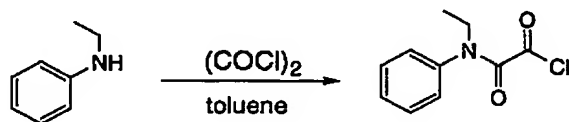


[0455] 参考例1と同様にアニリン塩酸塩3. 0gをベンゼン10mLに溶解し、氷冷下オキザリルクロライド10mLを加えた後、室温に戻して一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、3. 26g(76. 6%)の標題化合物を褐色油状物として得た。

[0456] 参考例3

(エチルフェニルアミノ)ーオキソアセチルクロライドの合成

[0457] [化104]



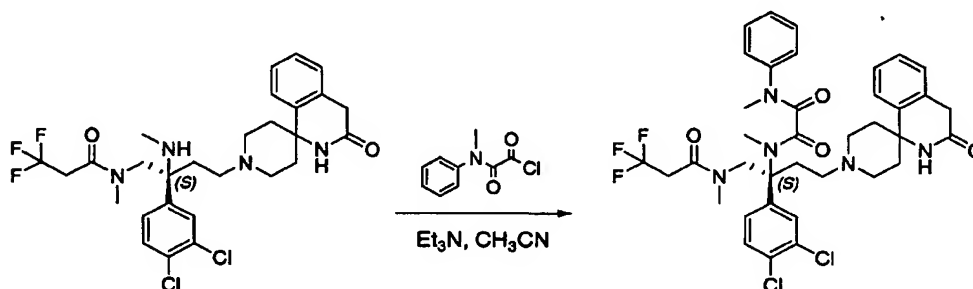
[0458] 参考例1と同様にN-エチルアニリン1. 0gをトルエン10mLに溶解し、氷冷下オキザリルクロライド4. 0mLを加えた後、室温に戻して1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し2. 05gの標題化合物を褐色油状物として得た。このものは精製することなく用い

た。

[0459] 実施例31(a)

$N^1$ -{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $N^1$ ,  $N^2$ -ジメチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミドの合成

[0460] [化105]



[0461] 実施例26(j)と同様に、N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド100mg、及び参考例1で合成した(メチルフェニルアミノ)-オキソアセチルクロライド68mgを用い、105mg(82.2%)の標題化合物を得た。

[0462] MS (FAB)  $m/z$  746 ((M+H)<sup>+</sup>)

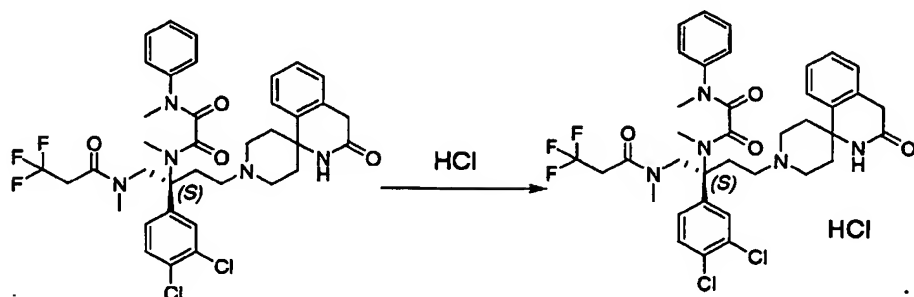
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.64-1.74 (2H, m), 1.80-1.96 (2H, m), 2.00-2.24 (5H, m), 2.35-2.47 (1H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.12-3.39 (5H, m), 3.61 (2H, s), 4.09-4.20 (1H, m), 4.27-4.40 (1H, m), 6.18-6.32 (2H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.22-7.34 (5H, m), 7.42-7.53 (3H, m).

[0463] 実施例31(b)

$N^1$ -{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン

)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキザルアミド塩酸塩  
(化合物番号27)の合成

[0464] [化106]



[0465] 実施例26(k)と同様に、N<sup>1</sup>-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキザルアミド105mgを用い、81mg(73. 4%)の標題化合物を淡黄色粉末として得た。

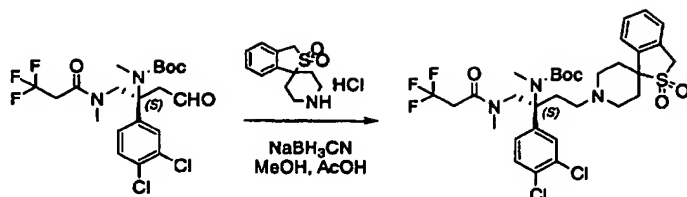
[0466]  $[\alpha]_D^{28} = -55.4^\circ$  (c 0.505, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.84-1.97 (2H, m), 2.28-2.75 (5H, m), 2.82-2.96 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.15-3.48 (10H, m), 3.61 (2H, s), 3.65-3.77 (2H, m), 3.83-3.98 (1H, m), 4.12-4.25 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.18-7.80 (11H, m), 8.35 (1H, s), 10.44 (1H, br).

[0467] 実施例32(a)

tert-ブチル {[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-2, 2'-ジオキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメートの合成

[0468] [化107]



[0469] 実施例26(h)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメート 390mg、及びスピロ(ベンゾ(c)チオフェン-2, 2-ジオキシド-1(3H), 4'-ピペリジン) 242mgを用い、398mg (69. 9%)の標題化合物を得た。

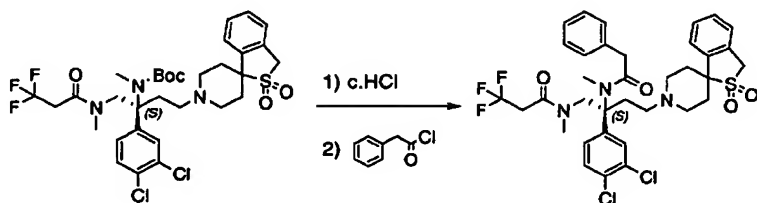
[0470] MS (FAB)  $m/z$  706 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1. 24 (9H, s), 1. 93-2. 38 (7H, m), 2. 47-2. 77 (5H, m), 2. 92 (3H, s), 3. 11 (3H, s), 3. 18-3. 40 (2H, m), 3. 90-4. 17 (1H, m), 4. 29 (2H, s), 4. 40-4. 66 (1H, m), 7. 04 (1H, dd, J = 2. 0, 8. 5 Hz), 7. 21-7. 43 (6H, m).

[0471] 実施例32(b)

N-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-2, 2-ジオキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルフェニルアセトアミドの合成

[0472] [化108]



[0473] 実施例26(i)と同様に、tert-ブチル {[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-2, 2-ジオキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}メチルカーバメート398mgを用いて、326mg(95. 3%)のN-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-



2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-2, 2-ジオキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]}ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミドを得た。次いで、実施例26(j)と同様に、N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-2, 2-ジオキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]}ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド450mg、及びフェニルアセチルクロライド196  $\mu$ lを用いて、546mg (quant.)の標題化合物を白色粉末として得た。

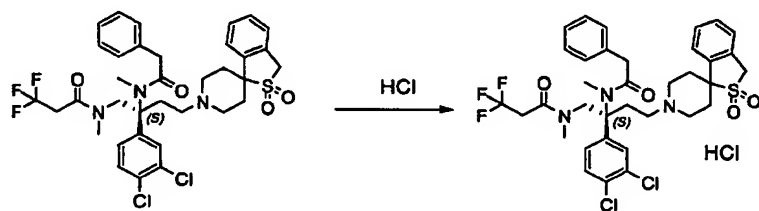
[0474] MS (FAB)  $m/z$  724 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.93-2.20 (4H, m), 2.26-2.40 (3H, m), 2.43-2.74 (5H, m), 2.76 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.11-3.28 (2H, m), 3.69 (2H, s), 4.22-4.34 (3H, m), 4.40 (1H, d, J = 14 Hz), 6.94-6.98 (1H, m), 7.17-7.39 (11H, m).

[0475] 実施例32(c)

N-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-2, 2-ジオキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルフェニルアセトアミド塩酸塩(化合物番号28)の合成

[0476] [化109]



[0477] 実施例26(k)と同様に、N-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-2, 2-ジオキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルフェニルアセトアミド 546mgを用い、476mg(84.6%)の標題化合物を白色粉末として得た。

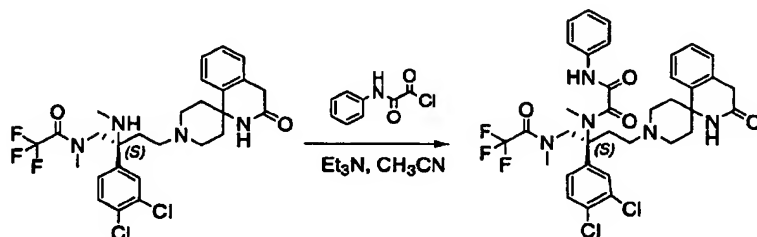
[0478]  $[\alpha]_D^{28} = -30.4^\circ$  (c 0.509, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.30–2.55 (4H, m), 2.60–2.78 (3H, m), 3.05–3.28 (6H, m), 3.34 (3H, s), 3.47–3.80 (6H, m), 3.83–3.98 (1H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 4.75 (2H, s), 7.10–7.60 (12H, m), 10.95 (1H, br).

[0479] 実施例33(a)

$\text{N}^1$ -{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $\text{N}^2$ -フェニルオキサザミドの合成

[0480] [化110]



[0481] 実施例26(j)と同様に、実施例27(e)で合成した $\text{N}$ -{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド 680mg、及び参考例2で合成したオキソフェニルアミノアセチルクロライド653mgを用いて、433mg (50.6%)の標題化合物を得た。

[0482] MS (FAB)  $m/z$  718 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )

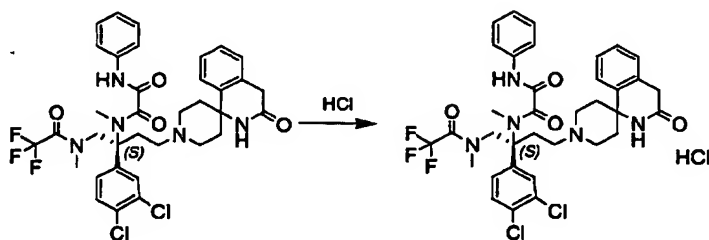
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.67–1.78 (2H, m), 2.00–2.30 (6H, m), 2.34–2.46 (1H, m), 2.52–2.62 (1H, m), 2.73–2.87 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.08–4.24 (1H, m), 4.75 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 6.36 (1H, br), 7.11–7.40 (9H, m), 7.45 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.84 (1H, br).

[0483] 実施例33(b)

$\text{N}^1$ -{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェ

ニル)–4–[3–オキソ–3, 4–ジヒドロ–2H–スピロ(イソキノリン–1, 4′–ピペリジン)–1′–イル]ブタン–2–イル}–N<sup>1</sup>–メチル– N<sup>2</sup>–フェニルオキザルアミド塩酸塩(化合物番号29)の合成

[0484] [化111]



[0485] 実施例26(k)と同様に、N<sup>1</sup>–{1–(2, 2, 2–トリフルオロ–N–メチルアセトアミド)–2–(S)–(3, 4–ジクロロフェニル)–4–[3–オキソ–3, 4–ジヒドロ–2H–スピロ(イソキノリン–1, 4′–ピペリジン)–1′–イル]ブタン–2–イル}–N<sup>1</sup>–メチル– N<sup>2</sup>–フェニルオキザルアミド 350mgを用い、350mg(94. 9%)の標題化合物を黄色粉末として得た。

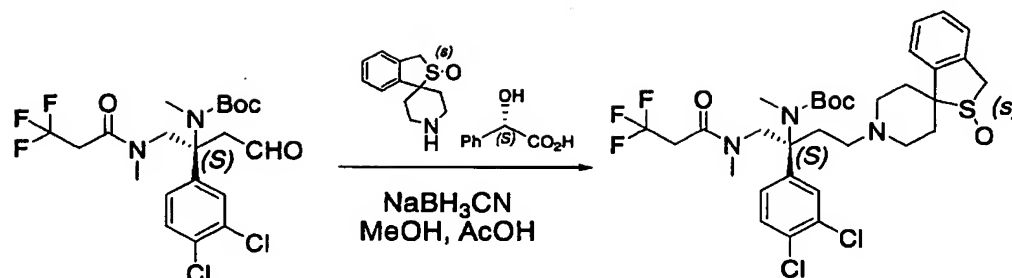
[0486]  $[\alpha]_D^{28} = -32.9^\circ$  (c 0.515, MeOH)

<sup>1</sup>H–NMR (400MHz, DMSO–d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.93–2.06 (2H, m), 2.37–2.78 (9H, m), 3.16 (3H, s), 3.18–3.27 (1H, m), 3.46–3.72 (5H, m), 4.15 (1H, d, J = 15 Hz), 4.58 (1H, d, J = 15 Hz), 7.10–7.55 (9H, m), 7.68–7.71 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.37 (1H, s), 10.35 (1H, br), 10.86 (1H, s).

[0487] 実施例34(a)

tert–ブチル {[1–(3, 3, 3–トリフルオロ–N–メチルプロパンアミド)–2–(S)–(3, 4–ジクロロフェニル)–4–[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン–(2S)–オキサイド–1(3H), 4′–ピペリジン)–1′–イル]ブタン–2–イル]メチルカーバメートの合成

[0488] [化112]



[0489] 実施例26(h)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメート1.0g及びスピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)/(S)-(+)-マンデル酸塩846mgを用い、1.45g (quant.)の標題化合物を得た。

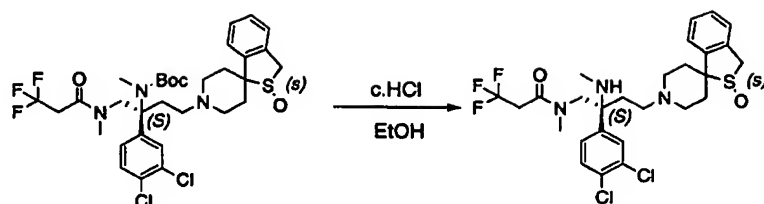
[0490] MS (FAB) m/z 690 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.23 (9H, s), 1.51 (1H, d, J = 13 Hz), 1.82-2.08 (2H, m), 2.15-2.68 (7H, m), 2.72-3.05 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.20-3.42 (2H, m), 3.92-4.65 (2H, m), 3.97 (1H, d, J = 17 Hz), 4.30 (1H, d, J = 17 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.22-7.48 (6H, m).

[0491] 実施例34(b)

N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミドの合成

[0492] [化113]



[0493] 実施例26(i)と同様に、tert-ブチル { [1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート1.33gを用い、1.02g (92.2%)の標記化合物を得た。

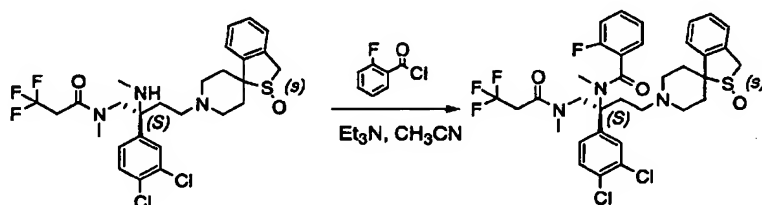
[0494] MS (FAB)  $m/z$  590 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.95-2.68 (10H, m), 2.26 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.92-3.28 (4H, m), 3.42 (1H, d, J = 13 Hz), 3.93-4.12 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 17 Hz), 7.25-7.42 (5H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[0495] 実施例34(c)

N-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチル-2-フルオロベンズアミドの合成

[0496] [化114]



[0497] 実施例26(j)と同様に、N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド550mg及び2-フルオロベンゾイルクロライド278  $\mu$ lを用いて、682mg (quant.)の標記化合物を得た。

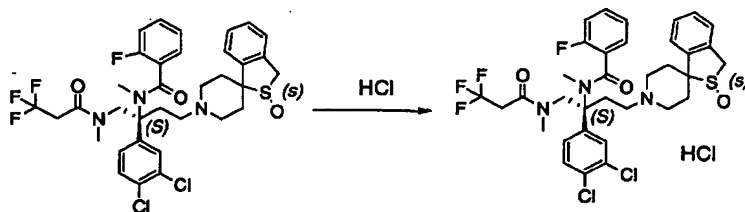
[0498] MS (FAB)  $m/z$  712 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.54–1.65 (1H, m), 2.02–2.16 (1H, m), 2.23–2.68 (9H, m), 2.75–2.86 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.20–3.40 (2H, m), 4.01 (1H, d, J = 17 Hz), 4.25–4.45 (2H, m), 4.63–4.73 (1H, m), 7.05–7.50 (11H, m).

[0499] 実施例34(d)

N-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチル-2-フルオロベンズアミド塩酸塩(化合物番号30)の合成

[0500] [化115]



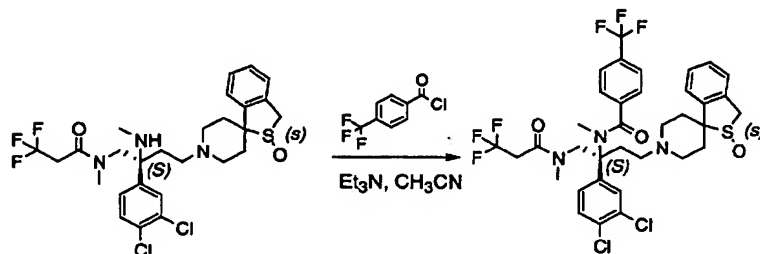
[0501] 実施例26(k)と同様に、N-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチル-2-フルオロベンズアミド682mgを用い、594mg(85. 2%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0502] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.00 (1H, d, J = 15 Hz), 2.22–2.40 (2H, m), 2.52–2.95 (6H, m), 3.03–3.43 (8H, m), 3.54–3.64 (1H, m), 3.67–3.78 (2H, m), 4.03–4.20 (2H, m), 4.44–4.56 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 17 Hz), 7.28–7.54 (9H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, s), 10.85 (1H, br)

## [0503] 実施例35(a)

N-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミドの合成

## [0504] [化116]



[0505] 実施例26(j)と同様に、実施例34(b)で合成したN-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド550mg及び4-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド483 $\mu$ lを用いて、466mg (65.6%)の標題化合物を得た。

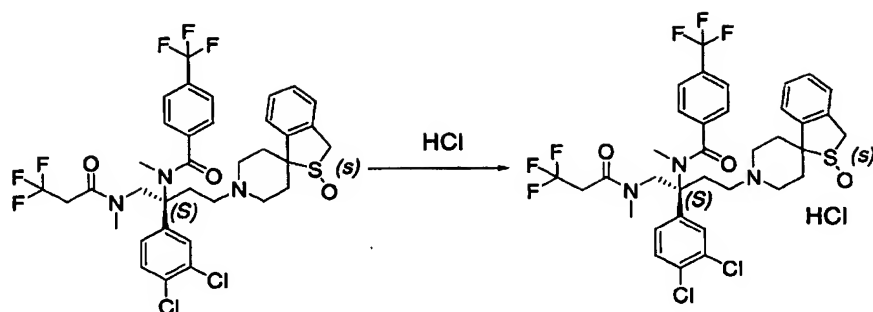
[0506] MS (FAB)  $m/z$  762 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.58-1.68 (1H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.33-2.73 (7H, m), 2.80-3.10 (9H, m), 3.20-3.37 (2H, m), 4.03 (1H, d, J = 17 Hz), 4.20-4.47 (2H, m), 4.75 (1H, d, J = 14 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.42-7.54 (4H, m), 7.65-7.72 (2H, m).

## [0507] 実施例35(b)

N-{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩(化合物番号31)の合成

[0508] [化117]



[0509] 実施例26(k)と同様に、N-[1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサライド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド466mgを用い、376mg(77.0%)の標題化合物を淡黄色粉末として得た。

[0510]  $[\alpha]_D^{28} = +6.1^\circ$  (c 0.502, MeOH)

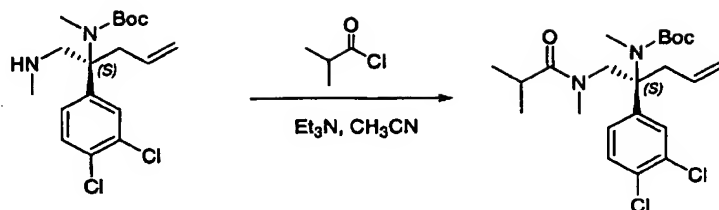
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.01 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 2.20–2.40 (2H, m), 2.54–2.90 (5H, m), 3.00–3.20 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.23–3.42 (2H, m), 3.57–3.75 (5H, m), 4.03–4.13 (2H, m), 4.57 (1H, d,  $J = 13$  Hz), 4.70 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 7.27–7.47 (3H, m), 7.55 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.84–7.90 (2H, m), 8.14 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 10.82 (1H, br).

[0511] 実施例36(a)

tert-ブチル [1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメートの合成



[0512] [化118]



[0513] 実施例26(d)で合成したtert-ブチル [2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノ(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート2.0gをアセトニトリル40mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1.49mL及びイソブチリルクロライド1.12mLを加え、氷冷下1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、1.53g (64.0%)の標題化合物を得た。

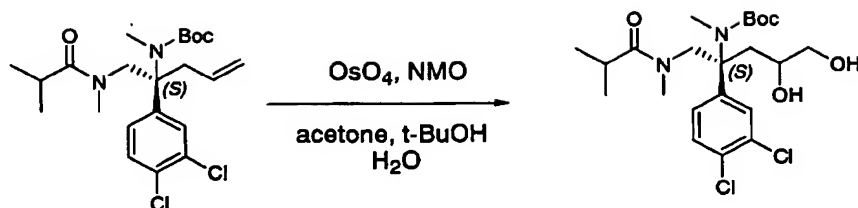
[0514] MS (FAB)  $m/z$  443 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.14 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.23 (9H, s), 2.55 (1H, dd, J = 7.0, 13.5 Hz), 2.78 (3H, s), 2.78-2.85 (2H, m), 3.09 (3H, s), 4.08-4.16 (2H, m), 4.86-4.99 (2H, m), 5.85-5.87 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0515] 実施例36(b)

tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルイソブチルアミド)-4,5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0516] [化119]



[0517] 実施例26(f)と同様に、tert-ブチル [1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート1.12gを用い、1.13g (94%)の標題化合物を得た。

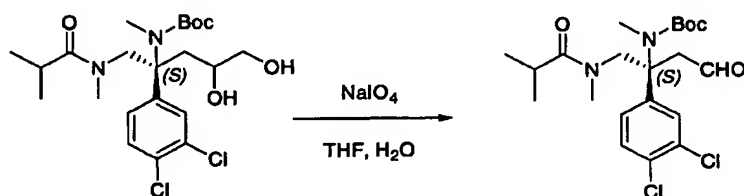
[0518] MS (FAB)  $m/z$  477 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.04–1.20 (15H, m), 1.90–2.23 (2H, m), 2.41 (1H, t, J = 4.5 Hz), 2.65–3.65 (8H, m), 3.72 (2H, t, J = 5.0 Hz), 5.02–5.28 (1H, m), 5.52–5.78 (1H, m), 7.00–7.15 (1H, m), 7.18–7.35 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0519] 実施例36(c)

tert-ブチル {[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルイソブチルアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0520] [化120]



[0521] 実施例26(g)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルイソブチルアミド)-4, 5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメート4.5gを用い、4.17g (99.0%)の標題化合物を得た。

[0522] MS (FAB)  $m/z$  445 ((M+H)<sup>+</sup>)

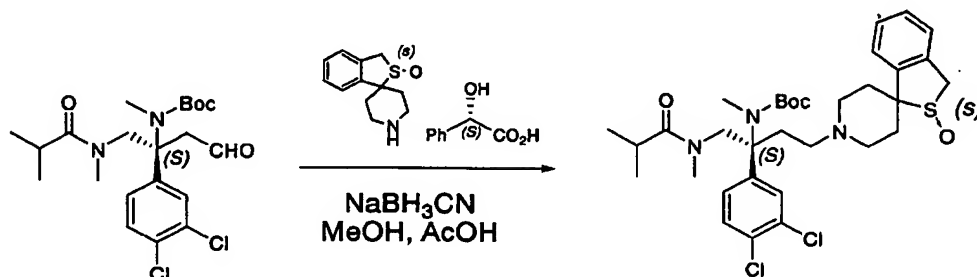
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.13 (6H, dd, J = 3.0,

7.0 Hz), 1.23–1.29 (9H, m), 2.73 (3H, s), 2.76–2.84 (1H, m), 2.90 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 3.11 (3H, s), 3.16 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 4.10–4.18 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J = 13$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.5$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.5$  Hz), 9.71 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz).

[0523] 実施例36(d)

tert-ブチル {[1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート}の合成

[0524] [化121]



[0525] 実施例26(h)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルイソブチルアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメート1.33g及びスピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)/(S)-(+)-マンデル酸塩1.45gを用い、1.85g (95%)の標題化合物を得た。

[0526] MS (FAB)  $m/z$  650 ((M+H)<sup>+</sup>)

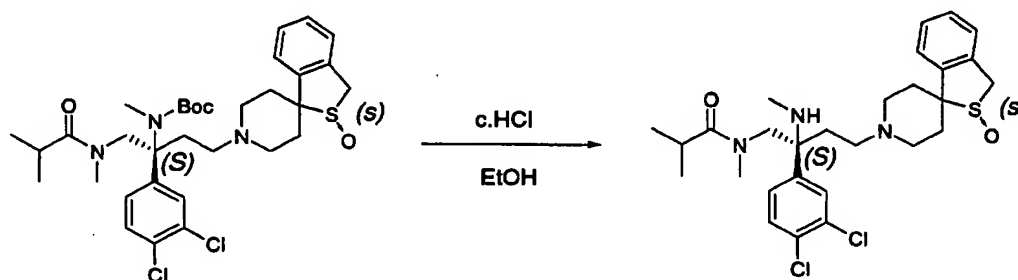
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.16 (6H, dd,  $J = 4.0, 6.5$  Hz), 1.20–1.29 (9H, m), 1.50 (1H, d,  $J = 15$  Hz), 1.79–2.01 (2H, m), 2.17–2.52 (7H, m), 2.58–2.79 (2H, m), 2.82–2.87 (5H, m), 3.13 (3H, s), 3.97 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 4.07–4.19 (1H, m), 4.29 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.19–7.33 (5H, m), 7.39 (

1H, d, J = 8.5 Hz).

[0527] 実施例36(e)

N-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルイソブチルアミドの合成

[0528] [化122]



[0529] 実施例26(i)と同様に、tert-ブチル {[1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート} 1.85gを用い、1.35g(86%)の標題化合物を得た。

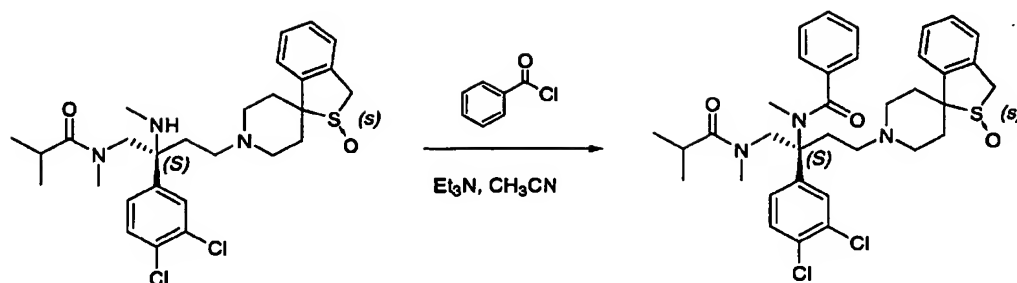
[0530] MS (FAB)  $m/z$  550 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.09 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.57-1.66 (4H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.31-2.45 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.64-2.79 (2H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.83-4.00 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 17 Hz), 4.35 (1H, d, J = 17 Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58-7.65 (1H, m).

[0531] 実施例36(f)

N-{1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミドの合成

[0532] [化123]



[0533] 実施例26(j)と同様に、N-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルイソブチルアミド100mgを用いて、100mg (83.9%)の標題化合物を白色粉末として得た。

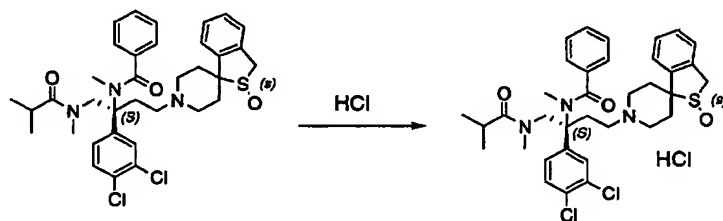
[0534] MS (FAB)  $m/z$  654 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.10-1.17 (6H, m), 1.49-1.60 (1H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.08-2.53 (8H, m), 2.68-2.90 (3H, m), 2.96 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 17 Hz), 4.31 (1H, d, J = 17 Hz), 4.38-4.53 (2H, m), 7.21-7.36 (5H, m), 7.39-7.48 (7H, m).

[0535] 実施例36(g)

N-{1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド塩酸塩(化合物番号32)の合成

[0536] [化124]



[0537] 実施例26(k)と同様に、N-{1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピ

ペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド100mgを用い、84mg (79.4%)の標題化合物を白色粉末として得た。

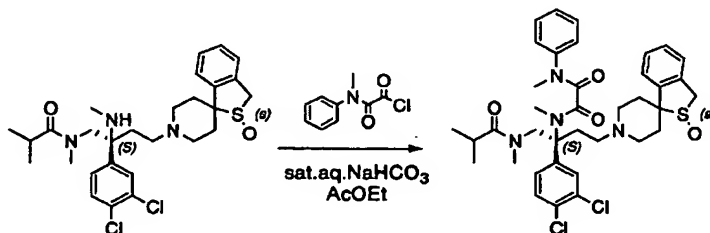
[0538]  $[\alpha]_D^{28} = -4.2^\circ$  (c 0.511, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.00-1.04 (6H, m), 2.03 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz), 2.22-2.45 (2H, m), 2.52-2.60 (1H, m), 2.65-2.95 (5H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.57-3.75 (2H, m), 3.98-4.13 (2H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.70 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 7.28-7.65 (11H, m), 7.74 (1H, s), 10.96 (1H, br).

[0539] 実施例37(a)

$\text{N}^1$ -{1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $\text{N}^1$ ,  $\text{N}^2$ -ジメチル- $\text{N}^2$ -フェニルオキサザルアミドの合成

[0540] [化125]



[0541] 実施例36(e)で合成した $\text{N}$ -{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}- $\text{N}$ -メチルイソブチルアミド100mgを酢酸エチル1mLに溶解し、室温にて飽和重曹水1mL及び参考例1で合成した(メチルフェニルアミノ)-オキソアセチルクロライド107mgを加え、同温にて1時間攪拌した。反応液を分液して酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン:酢酸エチル=1:1 $\rightarrow$ 酢酸エチル $\rightarrow$ 酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、115mg (88.8%)の標題化合物を白色粉末として得た。

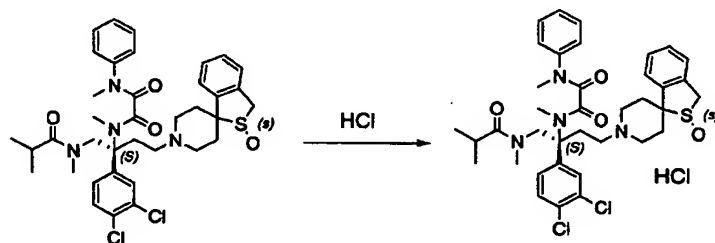
[0542] MS (FAB)  $m/z$  711 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.45–1.52 (1H, m), 1.75–1.92 (2H, m), 2.02–2.48 (8H, m), 2.62–2.84 (5H, m), 3.02 (3H, s), 3.33 (3H, s), 4.29 (1H, d, J = 17 Hz), 4.05–4.26 (2H, m), 4.29 (1H, d, J = 17 Hz), 6.30 (1H, br), 7.03 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25–7.35 (6H, m), 7.44–7.50 (3H, m).

[0543] 実施例37(b)

N<sup>1</sup>-{1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミド塩酸塩(化合物番号33)の合成

[0544] [化126]



[0545] 実施例26(k)と同様に、N<sup>1</sup>-{1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミド115mgを用い、102mg(84.2%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0546]  $[\alpha]_D^{29} = -42.0^\circ$  (c 0.437, MeOH)

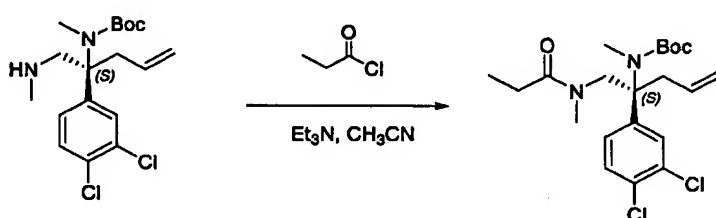
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 0.95–1.00 (6H, m), 2.01 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.22–2.36 (3H, m), 2.40–2.50 (2H, m), 2.60–2.90 (3H, m), 2.92–3.05 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.30–3.50 (4H, m), 3.70–3.90

(1H, m), 4.09 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 4.10–4.25 (1H, m), 4.69 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 6.65 (1H, br), 7.30–7.47 (9H, m), 7.50–7.60 (3H, m), 10.79 (1H, br).

[0547] 実施例38(a)

tert-ブチル [1-(N-メチル-プロピオンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメートの合成

[0548] [化127]



[0549] 実施例36(a)と同様に、実施例26(d)で合成したtert-ブチル [2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノ(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート 1.49g、及び塩化プロピオニル417  $\mu$ Lを用い、1.12g (65.2%)の標題化合物を得た。

[0550] MS (FAB)  $m/z$  429 ( $(M+H)^+$ )

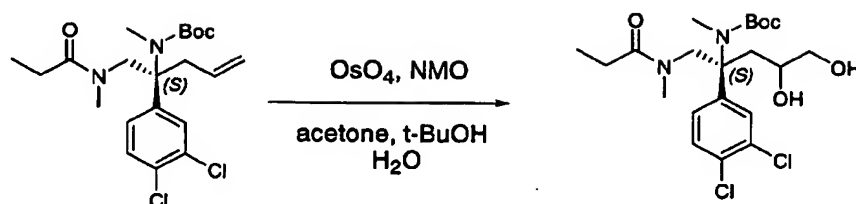
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.16 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.19 (9H, brs), 2.35 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (1H, dd,  $J = 7.5, 13.5$  Hz), 2.75 (3H, s), 2.67–2.88 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.97–4.32 (2H, m), 4.82–5.03 (2H, m), 5.72–5.93 (1H, m), 7.01 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.5$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz).

[0551] 実施例38(b)

tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチル-プロピオンアミド)-4,5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメートの合成



[0552] [化128]



[0553] 実施例26(f)と同様に、tert-ブチル [1-(N-メチルプロピオンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート1.0gを用い、1.09g (quant)の標題化合物を得た。

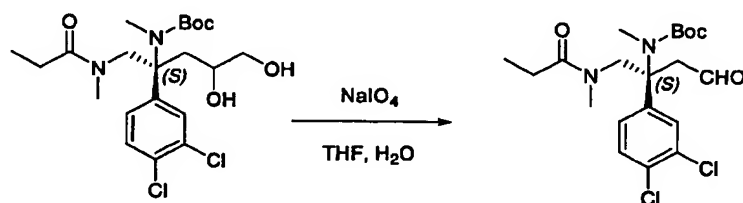
[0554] MS (FAB)  $m/z$  463 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.93-1.45 (12H, m), 1.98-2.50 (7H, m), 2.80-3.80 (8H, m), 5.00-5.28 (1H, m), 5.50-5.75 (1H, m), 7.00-7.16 (1H, m), 7.20-7.32 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0555] 実施例38(c)

tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルプロピオンアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0556] [化129]



[0557] 実施例26(g)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルプロピオンアミド)-4,5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメート1.09gを用い、1.05g (99.0%)の標題化合物を得た。

[0558] MS (FAB)  $m/z$  431 ((M+H)<sup>+</sup>)

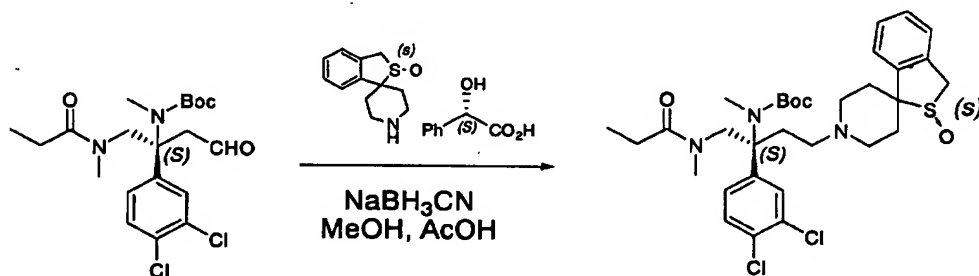
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.15 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.24 (9H, s), 2.35 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.69 (3H, s), 2.95 (1H, d, J = 14.5 Hz), 3.09 (3H, s), 3.20 (1H, d

,  $J = 14.5$  Hz), 4.17 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 4.44 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.5$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 9.71 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz).

[0559] 実施例38(d)

tert-ブチル {[1-(N-メチル-プロピオンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメートの合成

[0560] [化130]



[0561] 実施例26(h)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチル-プロピオンアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメート 300mg及びスピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)/(S)-(+)-マンデル酸塩363mgを用い、504mg (68%)の標題化合物を得た。

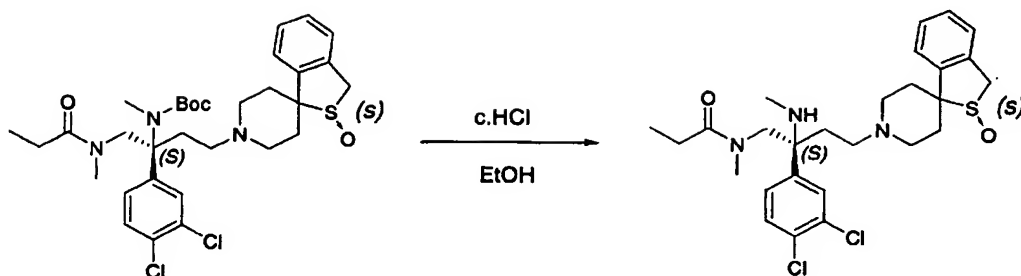
[0562] MS (FAB)  $m/z$  636 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.18 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.25 (9H, brs), 1.65-2.15 (6H, m), 2.20-3.25 (13H, m), 3.15 (3H, s), 4.00-4.25 (1H, m), 4.35-4.52 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.18-7.55 (6H, m).

[0563] 実施例38(e)

N-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチル-プロピオンアミドの合成

[0564] [化131]



[0565] 実施例26(i)と同様に、tert-ブチル {[1-(N-メチルプロピオンアミド)-2-(S)- (3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート}504mgを用い、418mg(98%)の標題化合物を得た。

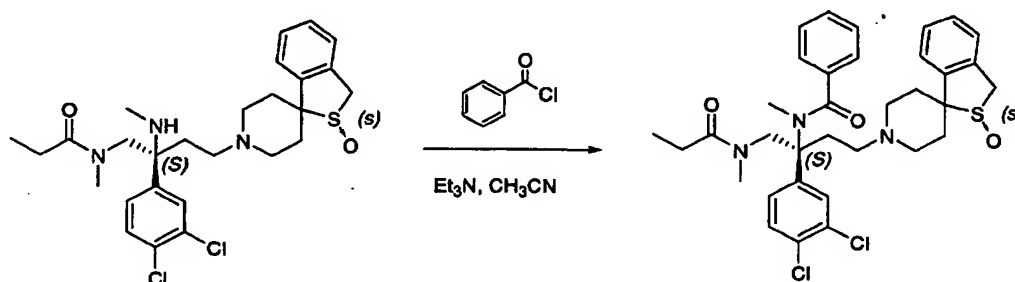
[0566] MS (FAB)  $m/z$  536 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.78-0.93 (1H, m), 1.12 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.06-1.18 (1H, m), 1.58-1.92 (3H, m), 2.10-2.66 (8H, m), 2.21 (3H, s), 2.29 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.44 (3H, s), 3.96-4.14 (2H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 7.13-7.58 (7H, m).

[0567] 実施例38(f)

N-{1-(N-メチルプロピオンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミドの合成

[0568] [化132]



[0569] 実施例26(j)と同様に、N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4

ー[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチル-プロピオンアミド550mgを用いて、543mg (82.3%)の標題化合物を白色粉末として得た。

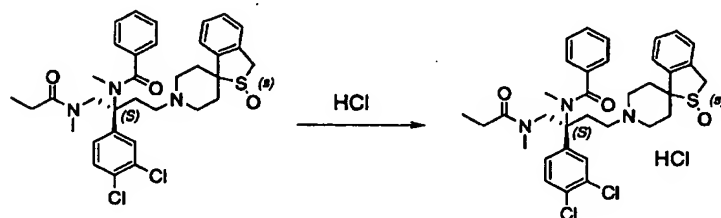
[0570] MS (FAB)  $m/z$  640 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.50-1.60 (1H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.12-2.58 (9H, m), 2.70-3.03 (6H, m), 3.13 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 17 Hz), 4.31 (1H, d, J = 17 Hz), 4.33-4.54 (2H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 7.39-7.48 (7H, m).

[0571] 実施例38(g)

N-{1-(N-メチル-プロピオンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド塩酸塩(化合物番号34)の合成

[0572] [化133]



[0573] 実施例26(k)と同様に、N-{1-(N-メチル-プロピオンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド543mgを用い、473mg(82.4%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0574]  $[\alpha]_D^{28} = +24.1^\circ$  (c 0.508, MeOH)

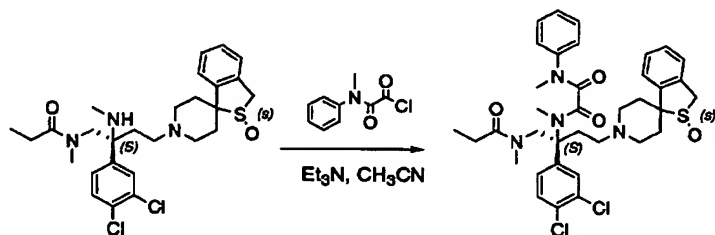
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.02 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.04 (1H, d, J = 15.5 Hz), 2.23-2.40 (4H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.78-2.92 (1H, m), 3.03-3.25 (6H, m), 3.27-3.42 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m),

4.03–4.15 (2H, m), 4.38–4.47 (1H, m), 4.69 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 7.27–7.65 (12H, m), 7.74 (1H, s), 10.67 (1H, br).

[0575] 実施例39(a)

$N^1$ -{1-(N-メチルプロピオンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $N^1$ ,  $N^2$ -ジメチル- $N^2$ -フェニルオキサザミドの合成

[0576] [化134]



[0577] 実施例26(j)と同様に、実施例38(e)で合成した $N$ -{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}- $N$ -メチルプロピオンアミド550mg、及び参考例1で合成した(メチルフェニルアミノ)-オキソアセチルクロライド407mgを用い、490mg(68.2%)の標題化合物を得た。

[0578] MS (FAB)  $m/z$  697 ( $(M+H)^+$ )

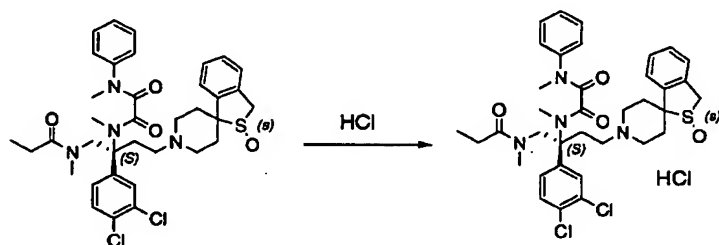
$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.14 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.45–1.53 (1H, m), 1.78–1.95 (2H, m), 2.03–2.48 (10H, m), 2.65–2.80 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.98 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 4.10–4.20 (2H, m), 4.29 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 6.33 (1H, br), 7.03 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.22–7.35 (6H, m), 7.44–7.51 (3H, m).

[0579] 実施例39(b)

$N^1$ -{1-(N-メチルプロピオンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $N^1$ ,  $N^2$ -ジメチル- $N^2$ -フェニルオキサザミドの合成

ロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミド塩酸塩(化合物番号35)の合成

[0580] [化135]



[0581] 実施例26(k)と同様に、N<sup>1</sup>-{1-(N-メチルプロピオンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミド490mgを用い、404mg(78.4%)の標題化合物を白色粉末として得た。

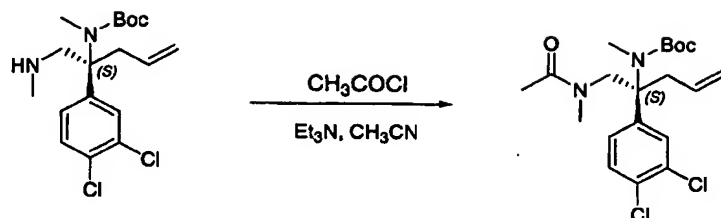
[0582]  $[\alpha]_D^{28} = -37.6^\circ$  (c 0.501, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.97-2.07 (1H, m), 2.18-2.45 (7H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 2.90-3.07 (3H, m), 3.11 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.27-3.53 (4H, m), 3.72-3.88 (1H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.69 (1H, d, J = 17 Hz), 6.64 (1H, br), 7.25-7.55 (11H, m), 10.42 (1H, br).

[0583] 実施例40(a)

tert-ブチル [1-(N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメートの合成

[0584] [化136]



[0585] 実施例36(a)と同様に、実施例26(d)で合成したtert-ブチル [2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノ(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート 679 mg、及び塩化アセチル500  $\mu$ Lを用い、936mgの標記化合物を得た。

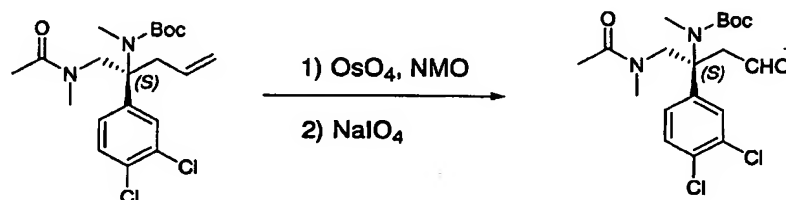
[0586] MS (FAB)  $m/z$  415 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.20 (9H, brs), 2.12 (3H, s), 2.50-2.90 (5H, m), 3.09 (3H, s), 3.96-4.32 (2H, m), 4.82-5.02 (2H, m), 5.65-5.88 (1H, m), 7.01 (1H, dd,  $J$  = 2.5, 8.5 Hz), 7.26 (1H, d,  $J$  = 2.5 Hz), 7.36 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz).

[0587] 実施例40(b)

tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルーアセトアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0588] [化137]



[0589] 実施例26(f)と同様に、tert-ブチル [1-(N-メチルーアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート936mgを用いて、tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルーアセトアミド)-4,5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメート995mgを得た。次いで、実施例26(g)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチ

ルーアセトアミド)-4, 5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメート995mgを用いて、792mgの標題化合物を得た。

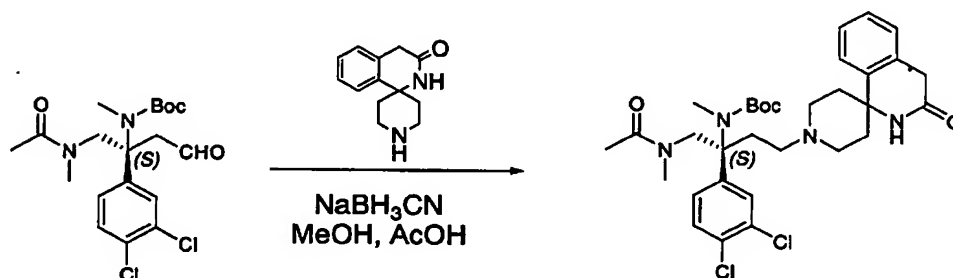
[0590] MS (FAB)  $m/z$  417 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.26 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.96 (1H, d, J = 16 Hz), 3.09 (3H, s), 3.20 (1H, d, J = 16 Hz), 4.08-4.25 (1H, m), 4.45-4.50 (1H, m), 7.08-7.15 (1H, m), 7.25-7.47 (2H, m), 9.68 (1H, br).

[0591] 実施例40(c)

tert-ブチル {[1-(N-メチルーアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0592] [化138]



[0593] 実施例26(h)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルーアセトアミド)-4-オキソ]ブタン-2-イル}メチルカーバメート 792mgを用い、519mg (46.2%, 4工程)の標題化合物を得た。

[0594] MS (FAB)  $m/z$  617 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.20 (9H, brs), 1.66-1.80 (2H, m), 1.90-2.35 (11H, m), 2.50-2.98 (5H, m), 3.13 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.07-4.20 (2H, m), 6.28 (1H, br), 7.03-7.20 (2H, m), 7.23-7.48 (5H, m).

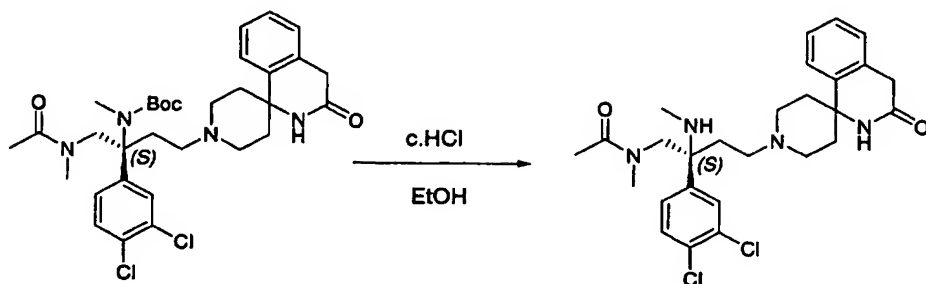
[0595] 実施例40(d)

N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒド



ロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルーアセトアミドの合成

[0596] [化139]



[0597] 実施例26(i)と同様に、tert-ブチル {[1-(N-メチルーアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート}519mgを用い、397mg(91.3%)の標題化合物を得た。

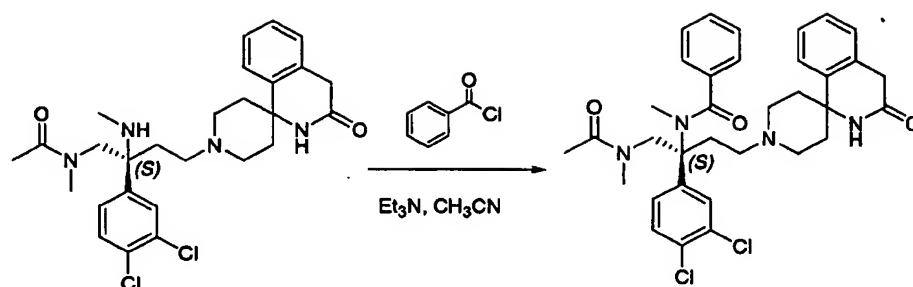
[0598] MS (FAB)  $m/z$  517 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.76-1.86 (2H, m), 1.93-2.42 (13H, m), 2.46 (3H, s), 2.53-2.65 (1H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.33 (1H, d, J = 14 Hz), 3.42-3.60 (1H, m), 3.64 (2H, s), 3.94 (1H, d, J = 14 Hz), 6.33 (1H, br), 7.14-7.19 (1H, m), 7.24-7.47 (5H, m), 7.60-7.64 (1H, m).

[0599] 実施例40(e)

N-{1-(N-メチルーアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミドの合成

[0600] [化140]



[0601] 実施例26(j)と同様に、N-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルアセトアミド199mgを用いて、190mg (79.4%)の標題化合物を白色粉末として得た。

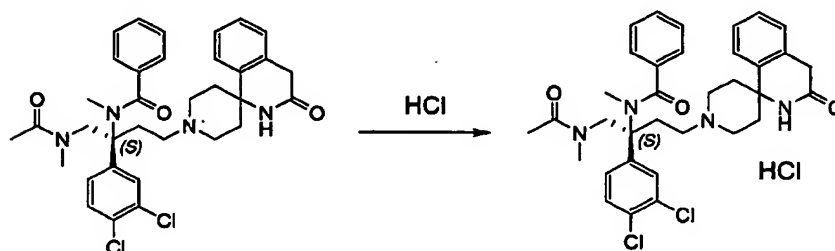
[0602] MS (FAB)  $m/z$  621 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.92-2.22 (7H, m), 2.32-2.47 (3H, m), 2.50-2.60 (3H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.36-4.50 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.23-7.63 (12H, m).

[0603] 実施例40(f)

N-{1-(N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド塩酸塩(化合物番号36)の合成

[0604] [化141]



[0605] 実施例26(k)と同様に、N-{1-(N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロ

ロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N-メチルベンズアミド350mgを用い、350mg(94.9%)の標題化合物を白色粉末として得た。

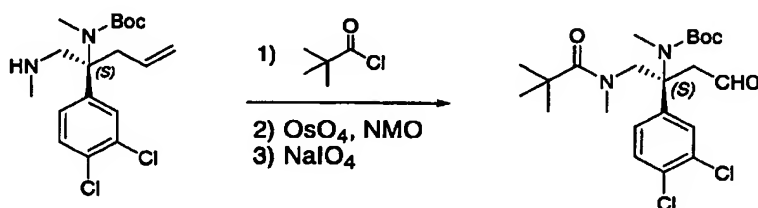
[0606]  $[\alpha]_D^{28} = +6.1^\circ$  (c 0.313, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.96 (2H, d,  $J = 14.5$  Hz), 2.07 (3H, s), 2.42-2.58 (1H, m), 2.65-2.78 (4H, m), 2.85-3.03 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.21-3.48 (6H, m), 3.62 (2H, s), 4.02-4.17 (1H, m), 4.42 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 7.27-7.39 (3H, m), 7.47 (5H, s), 7.54 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.30 (1H, s), 10.24 (1H, br).

[0607] 実施例41(a)

tert-ブチル {[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-4-オキソ]ブタン-2-イル}メチルカーバメートの合成

[0608] [化142]



[0609] 実施例36(a)と同様に、実施例26(d)で合成したtert-ブチル [2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルアミノ(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート 1.23g、及びピバロイルクロライド0.49mLを用い、1.60gのtert-ブチル [1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメートを得た。次いで、実施例26(f)と同様に、tert-ブチル [1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカーバメート1.60gを用いてtert-ブチル {[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-4, 5-ジヒドロキシ]ペンタン-2

−イル}メチルカーバメート1.62gを得た。次いで、実施例26(g)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-4,5-ジヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカーバメート 1.60gを用いてtert-ブチル {[1-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-3,4-ジヒドロキシ]ブチル}メチルカーバメート1.62gを得た。次いで、実施例26(g)と同様に、tert-ブチル {[1-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-3,4-ジヒドロキシ]ブチル}メチルカーバメート1.60gを用いて、1.40g(92.6%, 3工程)の標題化合物を得た。

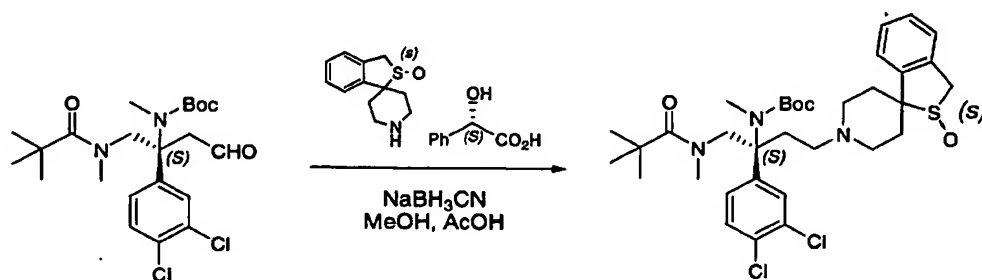
[0610] MS (FAB)  $m/z$  459 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.23 (9H, brs), 1.28 (9H, s), 2.82 (3H, s), 2.80–2.92 (1H, m), 3.07–3.18 (4H, m), 4.15–4.28 (1H, m), 4.36–4.48 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.69 (1H, t, J = 2.0 Hz).

[0611] 実施例41(b)

tert-ブチル {[1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメートの合成

[0612] [化143]



[0613] 実施例26(h)と同様に、tert-ブチル {[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-4-オキシ]ブタン-2-イル}メチルカーバメート 500mg及びスピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン

) / (S)-(+) -マンデル酸塩448mgを用い、748mgの標題化合物を得た。

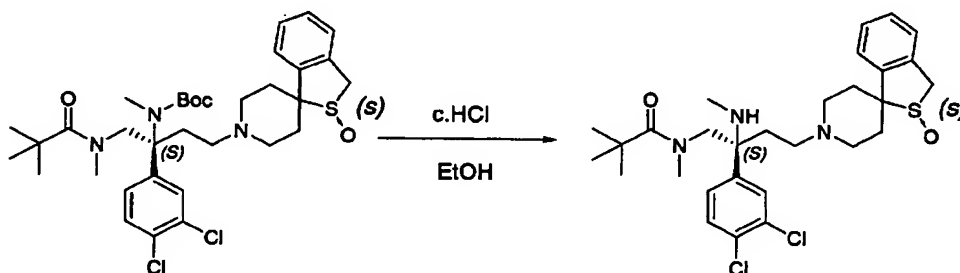
[0614] MS (FAB)  $m/z$  664 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.20 (9H, brs), 1.30 (9H, s), 1.45-1.55 (1H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.13-2.28 (3H, m), 2.32-2.47 (3H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.13 (3H, s), 3.97 (1H, d, J = 17 Hz), 3.90-4.20 (1H, m), 4.29 (1H, d, J = 17 Hz), 4.47-4.70 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.25-7.33 (5H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0615] 実施例41(c)

N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルトリメチルアセトアミドの合成

[0616] [化144]



[0617] 実施例26(i)と同様に、tert-ブチル {[1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート730mgを用い、532mg(86.4%, 2工程)の標題化合物を得た。

[0618] MS (FAB)  $m/z$  564 ((M+H)<sup>+</sup>)

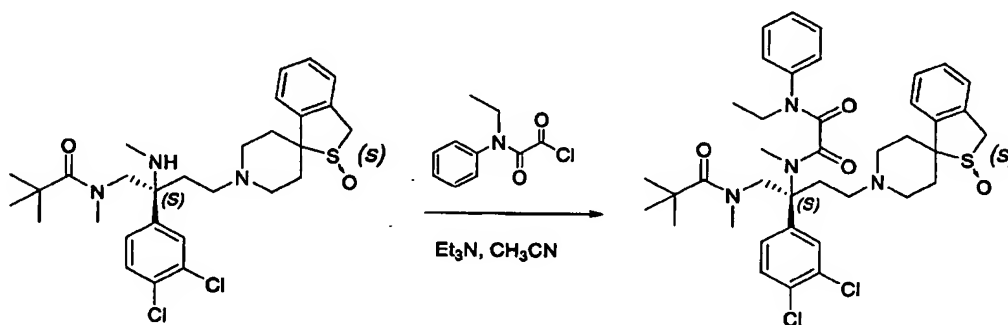
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.20 (9H, s), 1.52-1.75 (2H, m), 1.95-2.20 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.32-2.58 (6H, m), 2.61 (3H, s), 2.90-3.15 (2H, m), 3.23-3.33 (1

H, m), 3.92–4.07 (2H, m), 4.34 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 7.29–7.38 (5H, m), 7.42 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.62 (1H, br).

[0619] 実施例41(d)

$N^1$ –{1–(N–メチル–トリメチルアセトアミド)–2–(S)–(3,4–ジクロロフェニル)–4–[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン–(2S)–オキサイド–1(3H), 4′–ピペリジン)–1′–イル]ブタン–2–イル}– $N^1$ –メチル– $N^2$ –エチル– $N^2$ –フェニルオキザルアミドの合成

[0620] [化145]



[0621] 実施例26(j)と同様に、 $N$ –{2–(S)–(3,4–ジクロロフェニル)–2–メチルアミノ–4–[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン–(2S)–オキサイド–1(3H), 4′–ピペリジン)–1′–イル]ブチル}– $N$ –メチル–トリメチルアセトアミド60mgを用い、111mg(82.4%)の標題化合物を得た。

[0622] MS (FAB)  $m/z$  739 ( $(M+H)^+$ )

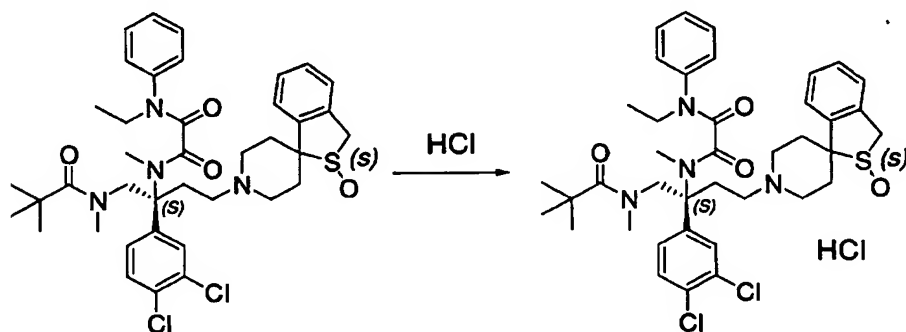
$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.25 (9H, s), 1.25 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.44–1.52 (1H, m), 1.78–1.92 (2H, m), 1.98–2.10 (1H, m), 2.13–2.27 (2H, m), 2.30–2.43 (4H, m), 2.64–2.78 (2H, m), 2.86 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.72–3.88 (2H, m), 3.97 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 4.05–4.35 (3H, m), 6.25 (1H, br), 7.02–7.07 (2H, m), 7.25–7.35 (6H, m), 7.45–7.52 (3H, m).

[0623] 実施例41(e)

$N^1$ –{1–(N–メチル–トリメチルアセトアミド)–2–(S)–(3,4–ジクロロフェニル)–4–[

スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル  
]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミド塩酸塩(化  
合物番号37)の合成

[0624] [化146]



[0625] 実施例26(k)と同様に、N<sup>1</sup>-{1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミド111mgを用い、88mg(75.6%)の標題化合物を白色粉末として得た。

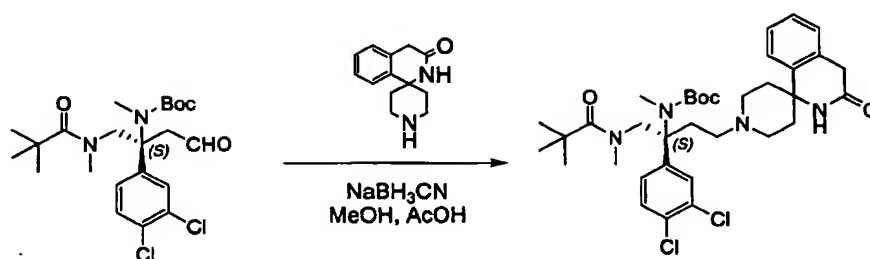
[0626]  $[\alpha]_D^{28} = -38.4^\circ$  (c 0.513, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.05 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.16 (9H, s), 1.98-2.57 (6H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 2.92-3.18 (5H, m), 3.25-3.62 (6H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 4.10 (1H, d, J = 17 Hz), 4.15-4.32 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 17 Hz), 7.22-7.60 (12H, m), 10.47 (1H, br).

[0627] 実施例42(a)

tert-ブチル {[1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメートの合成

[0628] [化147]



[0629] 実施例26(h)と同様に、実施例41(a)で合成したtert-ブチル {[1-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-3-オキシ]プロピル}メチルカーバメート500mgを用い、723mgの標題化合物を得た。

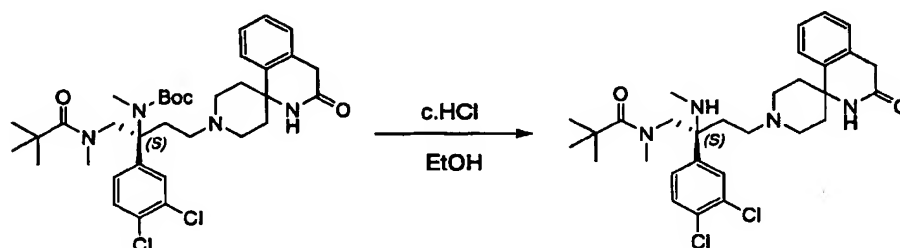
[0630] MS (FAB)  $m/z$  659 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.18 (9H, brs), 1.30 (9H, s), 1.63–1.77 (2H, m), 1.82–1.93 (1H, m), 2.02–2.30 (6H, m), 2.50–2.62 (1H, m), 2.68–2.78 (1H, m), 2.80–3.02 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.85–4.12 (1H, m), 4.30–4.68 (1H, m), 6.31 (1H, br), 7.06 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.12–7.15 (1H, m), 7.22–7.36 (4H, m), 7.39 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz).

[0631] 実施例42(b)

N-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルトリメチルアセトアミドの合成

[0632] [化148]



[0633] 実施例26(i)と同様に、tert-ブチル {[1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-2



-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート700mgを用い、528mg(89.0%, 2工程)の標題化合物を得た。

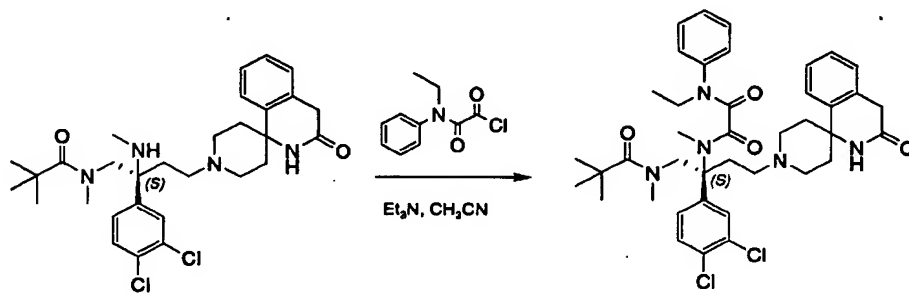
[0634] MS (FAB)  $m/z$  559 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.20 (9H, s), 1.60-1.88 (3H, m), 1.95-2.58 (11 H, m), 2.61 (3H, s), 2.90-3.04 (2H, m), 3.32 (1H, d, J = 14 Hz), 3.64 (2H, s), 3.93 (1H, d, J = 14 Hz), 6.42 (1H, br), 7.16 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.24-7.45 (5H, m), 7.62 (1H, s).

[0635] 実施例42(c)

N<sup>1</sup>-{1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチルN<sup>2</sup>-フェニルオキサザミドの合成

[0636] [化149]



[0637] 実施例26(j)と同様に、N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルトリメチルアセトアミド、及び参考例3で合成した(エチルフェニルアミノ)-オキソアセチルクロライド53mgを用い、114mg(85.2%)の標題化合物を得た。

[0638] MS (FAB)  $m/z$  734 ((M+H)<sup>+</sup>)

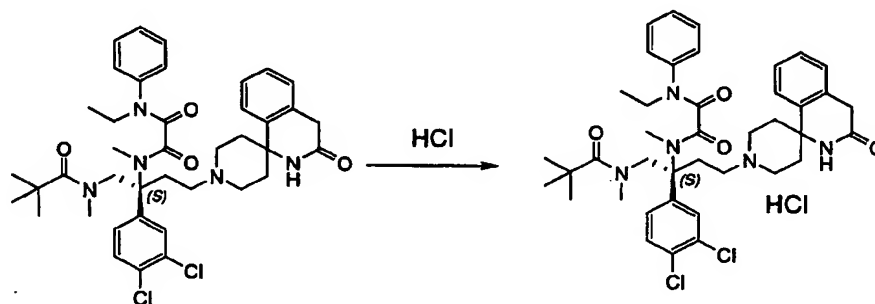
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz

), 1.26 (9H, s), 1.60–1.73 (2H, m), 1.77–1.89 (1H, m), 1.95–2.23 (6H, m), 2.32–2.45 (1H, m), 2.62–2.74 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.70–3.89 (2H, m), 4.05–4.29 (2H, m), 6.17–6.35 (2H, m), 7.00–7.07 (2H, m), 7.11–7.16 (1H, m), 7.21–7.30 (4H, m), 7.30–7.37 (1H, m), 7.42–7.54 (3H, m).

[0639] 実施例42(d)

$N^1$ -{1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $N^1$ -メチル- $N^2$ -エチル- $N^2$ -フェニルオキザルアミド塩酸塩(化合物番号38)の合成

[0640] [化150]



[0641] 実施例26(k)と同様に、 $N^1$ -{1-(N-メチルトリメチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $N^1$ -メチル- $N^2$ -エチル- $N^2$ -フェニルオキザルアミド114mgを用い、75mg(62.7%)の標題化合物を白色粉末として得た。

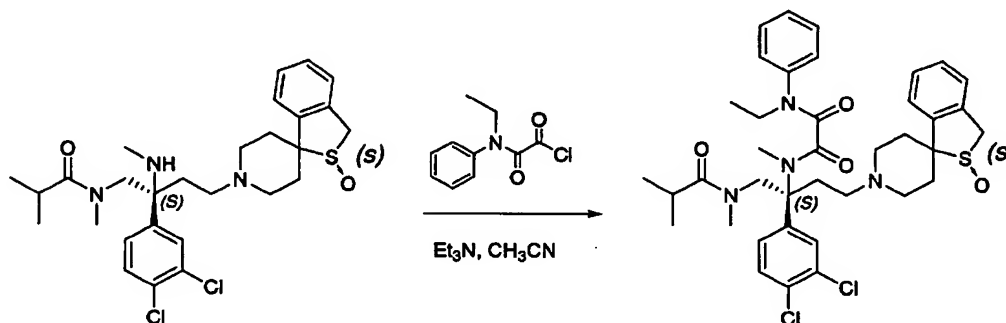
[0642]  $[\alpha]_D^{28} = -64.9^\circ$  (c 0.505, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.05 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.18 (9H, s), 1.90–2.00 (2H, m), 2.18–2.90 (8H, m), 3.10 (3H, s), 3.16–3.53 (6H, m), 3.60–3.78 (4H, m), 4.22–4.38 (1H, m), 6.52 (1H, br), 7.20–7.60 (11H, m), 8.37 (1H, s), 10.53 (1H, br).

## [0643] 実施例43(a)

$N^1$ -{1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $N^1$ -メチル- $N^2$ -エチル- $N^2$ -フェニルオキサザルアミドの合成

## [0644] [化151]



[0645] 実施例26(j)と同様に、実施例36(e)で合成した $N$ -{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}- $N$ -メチルイソブチルアミド100mg、及び参考例3で合成した(エチルフェニルアミノ)-オキソ-アセチルクロライド77mgを用い、92 mg (69. 6%)の標題化合物を得た。

[0646] MS (FAB)  $m/z$  725 ( $(M+H)^+$ )

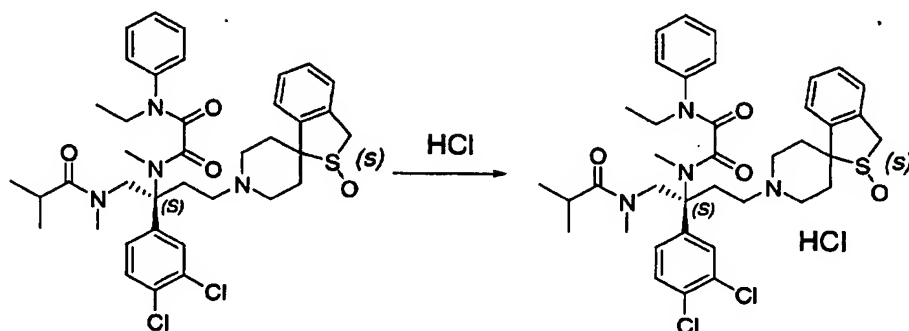
$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.09 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.17 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.44-1.52 (1H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.13-2.23 (2H, m), 2.28-2.45 (4H, m), 2.63-2.86 (6H, m), 3.05 (3H, s), 3.70-3.90 (2H, m), 3.97 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 4.03-4.33 (2H, m), 4.29 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 6.25 (1H, br), 7.01-7.08 (2H, m), 7.25-7.35 (6H, m), 7.43-7.54 (3H, m).

## [0647] 実施例43(b)

$N^1$ -{1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタ

ン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキザルアミド塩酸塩(化合物  
番号39)の合成

[0648] [化152]



[0649] 実施例26(k)と同様に、N<sup>1</sup>-{1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキザルアミド92mgを用い、65mg(67.1%)の標題化合物を白色粉末として得た。

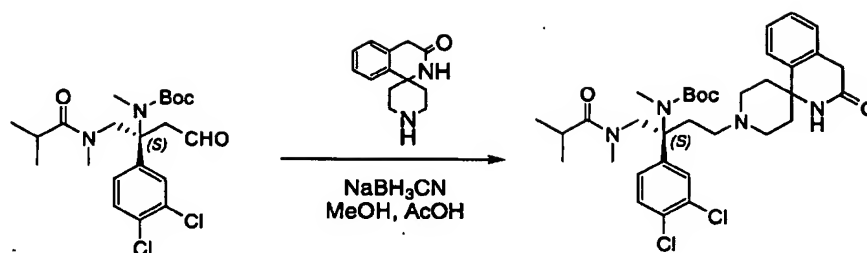
[0650]  $[\alpha]_D^{28} = -44.3^\circ$  (c 0.508, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.98 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.05 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.98-2.07 (1H, m), 2.22-2.58 (6H, m), 2.73-2.86 (3H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.30-3.53 (4H, m), 3.67-3.78 (3H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.70 (1H, d, J = 17 Hz), 7.25-7.58 (12H, m), 10.52 (1H, br).

[0651] 実施例44(a)

tert-ブチル {[1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメートの合成

[0652] [化153]



[0653] 実施例26(h)と同様に、実施例36(c)で合成したtert-ブチル {[1-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(N-メチルイソブチルアミド)-3-オキシ]プロピル}メチルカーバメート1.0gを用い、1.30g(91.5%)の標題化合物を得た。

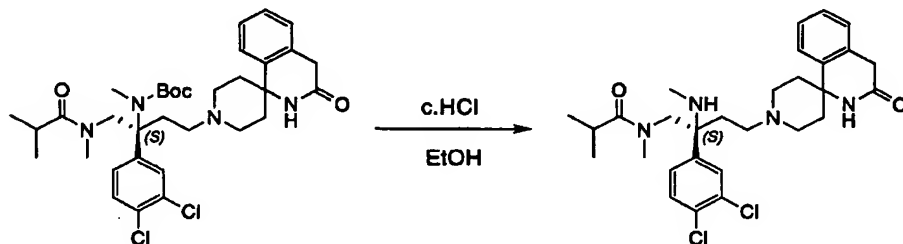
[0654] MS (FAB)  $m/z$  645 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.10–1.40 (15H, m), 1.62–2.00 (2H, m), 2.07–2.40 (5H, m), 2.58–2.68 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.79–3.06 (3H, m), , 3.13 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.62–3.72 (1H, m), 3.85–4.15 (1H, m), 4.30–4.70 (2H, m), 6.30–6.40 (2H, m), 7.05–7.58 (6H, m).

[0655] 実施例44(b)

N-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルイソブチルアミドの合成

[0656] [化154]



[0657] 実施例26(i)と同様に、tert-ブチル {[1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル]メチルカーバメート1.30gを用い、950

mg (86. 6%)の標題化合物を得た。

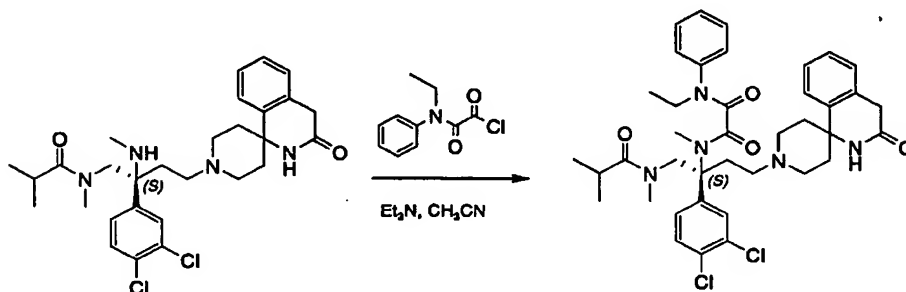
[0658] MS (FAB)  $m/z$  545 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.75–1.87 (3H, m), 1.95–2.45 (7H, m), 2.53 (3H, s), 2.50–2.77 (2H, m), 2.87–3.07 (3H, m), 3.36 (1H, d, J = 13 Hz), 3.61 (1H, d, J = 10 Hz), 3.64 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 13 Hz), 6.36 (1H, br), 7.13–7.18 (1H, m), 7.24–7.47 (5H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[0659] 实施例44(c)

N<sup>1</sup>-{1-(N-メチルイソブチルアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザルアミドの合成

[0660] [化155]



[0661] 実施例26(j)と同様に、N-{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルイソブチルアミド 100mg、及び参考例3で合成した(エチルフェニルアミノ)-オキソ-アセチルクロライド77mgを用い、80mg (60.7%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0662] MS (FAB)  $m/z$  720 ((M+H)<sup>+</sup>)

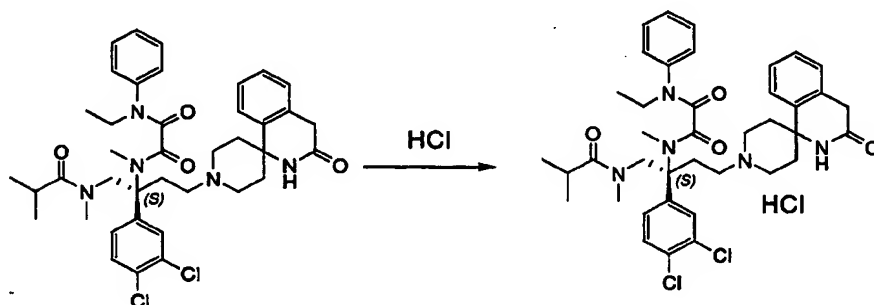
$$^1\text{H-NMR (400MHz, CDCl}_3) \delta \text{ ppm : 1.09 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.10 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz)}$$

, 1.63–1.73 (1H, m), 1.77–1.87 (1H, m), 1.96–2.25 (7H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.60–2.87 (6H, m), 3.07 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.70–3.90 (2H, m), 4.02–4.30 (2H, m), 6.19–6.32 (2H, m), 7.00–7.08 (2H, m), 7.11–7.16 (1H, m), 7.21–7.35 (5H, m), 7.43–7.54 (3H, m).

[0663] 実施例44(d)

$N^1$ -{1-( $N$ -メチルイソブチルアミド)-2-( $S$ )-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $N^1$ -メチル- $N^2$ -エチル- $N^2$ -フェニルオキサザルアミド塩酸塩(化合物番号40)の合成

[0664] [化156]



[0665] 実施例26(k)と同様に、 $N^1$ -{1-( $N$ -メチルイソブチルアミド)-2-( $S$ )-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $N^1$ -メチル- $N^2$ -エチル- $N^2$ -フェニルオキサザルアミド80mgを用い、55mg(65.4%)の標題化合物を白色粉末として得た。

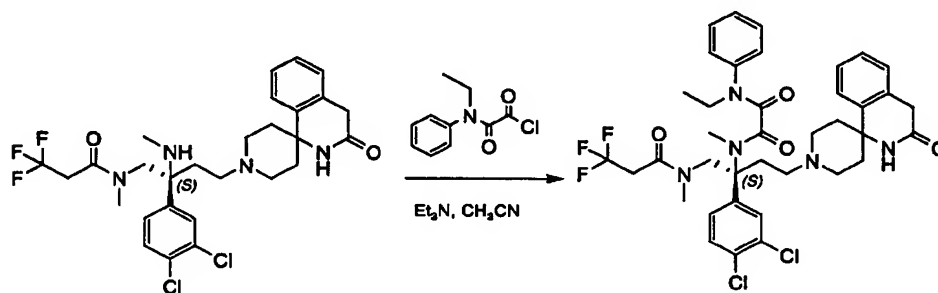
[0666]  $[\alpha]_D^{28} = -72.5^\circ$  (c 0.434, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.99 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.05 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.99–2.00 (2H, m), 2.18–2.95 (9H, m), 3.10 (3H, s), 3.15–3.50 (5H, m), 3.62 (2H, s), 3.68–3.78 (3H, m), 4.15–4.27 (1H, m), 6.59 (1H, br), 7.20–7.60 (11H, m), 8.38 (1H, s), 10.68 (1H, br).

## [0667] 実施例45(a)

$N^1$ -{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $N^1$ -メチル- $N^2$ -エチル- $N^2$ -フェニルオキサザルアミドの合成

## [0668] [化157]



[0669] 実施例35(i)と同様に、実施例26(i)で合成した $N$ -{2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド 200mg、及び参考例3で合成した(エチルフェニルアミノ)-オキソアセチルクロライド 143mgを用い、197mg (76.2%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0670] MS (FAB)  $m/z$  760 ( $(M+H)^+$ )

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.17 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.62-1.72 (2H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 1.98-2.22 (5H, m), 2.32-2.44 (1H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.12-3.38 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.70-3.90 (2H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.28-4.38 (1H, m), 6.14-6.29 (2H, m), 6.97-7.08 (2H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.21-7.37 (5H, m), 7.43-7.54 (3H, m).

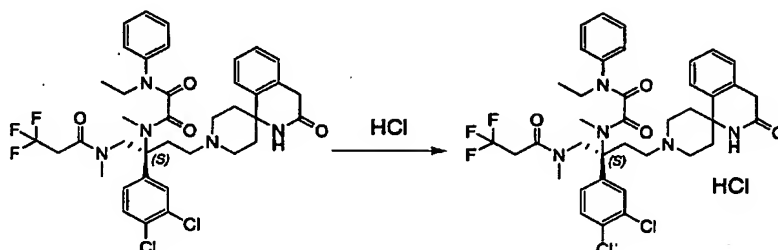
## [0671] 実施例45(b)

$N^1$ -{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}- $N^1$ -メチル- $N^2$ -エチル- $N^2$ -フェニルオキサザルアミド



)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザリド  
塩酸塩(化合物番号41)の合成

[0672] [化158]



[0673] 実施例26(k)と同様に、N<sup>1</sup>-{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-フェニルオキサザリド197mgを用い、172mg(83.3%)の標題化合物を白色粉末として得た。

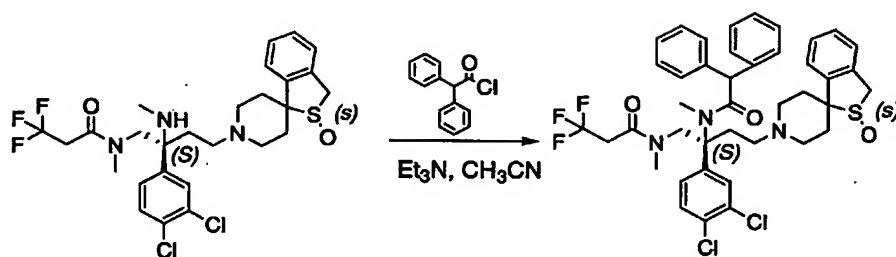
[0674]  $[\alpha]_D^{28} = -56.4^\circ$  (c 0.509, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.85-1.98 (2H, m), 2.25-2.60 (5H, m), 2.65-2.97 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.15-3.50 (5H, m), 3.61 (3H, s), 3.63-3.78 (4H, m), 3.80-3.97 (1H, m), 4.10-4.23 (1H, m), 6.61 (1H, br), 7.18-7.58 (11H, m), 8.38 (1H, br), 10.25 (1H, br).

[0675] 実施例46(a)

N-{2-(S)-(N-メチル-2,2-ジフェニルアセトアミド)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミドの合成

[0676] [化159]



[0677] 実施例26(j)と同様に、実施例34(b)で合成したN-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド790mg及びジフェニルアセチルクロライド1.55gを用いて、500mg (47.5%)の標題化合物を得た。

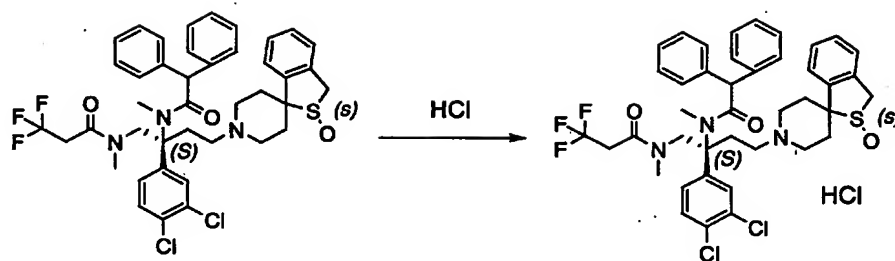
[0678] MS (FAB)  $m/z$  784 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.43-1.58 (1H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.16-2.60 (7H, m), 2.66-2.93 (5H, m), 3.02-3.30 (5H, m), 3.97 (1H, d, J = 17 Hz), 4.10-4.40 (2H, m), 4.45-4.58 (1H, m), 5.21 (1H, br), 6.97 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.10-7.40 (16H, m).

[0679] 実施例46(b)

N-{2-(S)-(N-メチル-2,2-ジフェニルアセトアミド)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド塩酸塩(化合物番号42)の合成

[0680] [化160]



[0681] 実施例26(k)と同様に、N-{2-(S)-(N-メチル-2,2-ジフェニルアセトアミド)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド500mgを用い、434mg(85.2%)の標題化合物を淡黄色粉末として得た。

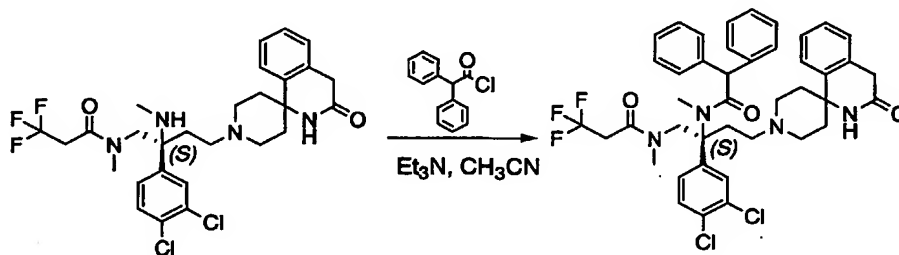
[0682]  $[\alpha]_D^{28} = -7.7^\circ$  (c 0.506, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.92–2.02 (1H, m), 2.18–2.47 (4H, m), 2.57–2.86 (3H, m), 2.95–3.22 (8H, m), 3.48–3.73 (5H, m), 4.09 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 4.21–4.35 (1H, m), 4.71 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 5.57 (1H, s), 7.10–7.50 (17H, m), 10.60 (1H, br).

[0683] 実施例47(a)

N-{2-(S)-(N-メチル-2,2-ジフェニルアセトアミド)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミドの合成

[0684] [化161]



[0685] 実施例26(j)と同様に、実施例26(i)で合成したN-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4-

’-ピペリジン)-1’-イル]ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド5  
36mg及びジフェニルアセチルクロライド1.06gを用いて、190mg (26.6%)の標  
題化合物を得た。

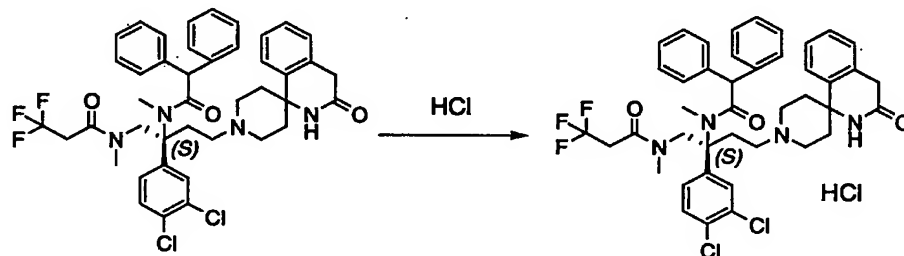
[0686] MS (FAB)  $m/z$  779 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.60–1.76 (2H, m), 1.87  
–2.40 (7H, m), 2.44–2.58 (1H, m), 2.63–2.72 (5H, m),  
3.03–3.32 (5H, m), 3.61 (2H, s), 4.20–4.35 (1H, m), 4.  
38–4.50 (1H, m), 5.22 (1H, s), 6.27 (1H, br), 6.97 (1H  
, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.10–7.40 (16H, m).

[0687] 実施例47(b)

N-{2-(S)-(N-メチル-2, 2-ジフェニルアセトアミド)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4’-ピペリジン)-1’-イル]ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド塩酸塩(化合物番号4  
3)の合成

[0688] [化162]



[0689] 実施例26(k)と同様に、N-{2-(S)-(N-メチル-2, 2-ジフェニルアセトアミド)-  
2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン  
-1, 4’-ピペリジン)-1’-イル]ブチル}-3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパン  
アミド 190mgを用い、136mg (68.3%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0690]  $[\alpha]_D^{28} = -11.7^\circ$  (c 0.512, MeOH)

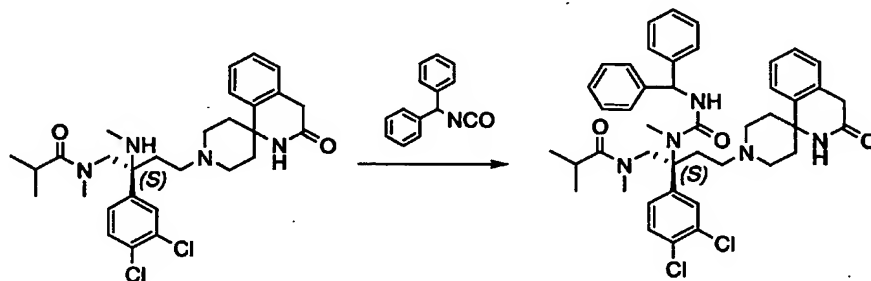
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.89 (2H, d, J = 14  
.5 Hz), 2.31–2.70 (5H, m), 2.98–3.10 (1H, m), 3.18 (3  
H, s), 3.20–3.53 (6H, m), 3.58–3.75 (5H, m), 3.88–4.0

6 (1H, m), 4.26–4.37 (1H, m), 5.58 (1H, s), 7.11–7.38 (15H, m), 7.46 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.36 (1H, s), 10.41 (1H, br).

[0691] 実施例48(a)

1-{1-(N-メチル-イソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-3-ベンズヒドリル-1-メチルウレアの合成

[0692] [化163]



[0693] 実施例44(b)で合成したN-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルイソブチルアミド157mgをテトラヒドロフラン2mLに溶解し、室温にてジフェニルメチルイソシアナート109  $\mu$ lを加え、同温にて30分撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4→クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、205mg(94.3%)の標題化合物を得た。

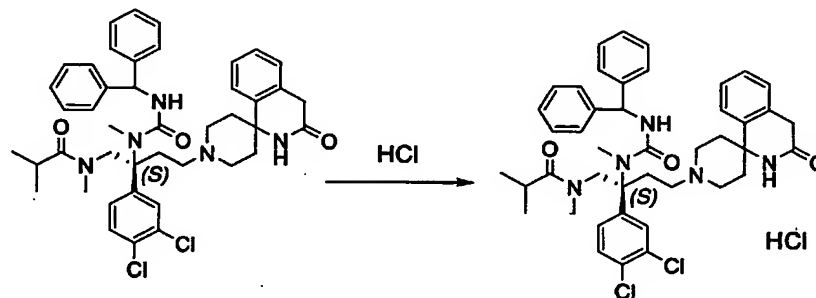
[0694] MS (FAB)  $m/z$  754 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.10 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.62–1.75 (2H, m), 1.93–2.30 (7H, m), 2.46–2.60 (1H, m), 2.65–2.90 (6H, m), 3.16 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.07–4.20 (1H, m), 4.24–4.40 (1H, m), 4.92 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 5.99 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 6.27 (1H, br), 7.02–7.16 (6H, m), 7.20–7.38 (11H, m).

## [0695] 実施例48(b)

1-{1-(N-メチル-イソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-3-ベンズヒドリル-1-メチルウレア塩酸塩(化合物番号44)の合成

## [0696] [化164]



[0697] 実施例26(k)と同様に、1-{1-(N-メチル-イソブチルアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-3-ベンズヒドリル-1-メチルウレア205mgを用い、178mg(82.7%)の標題化合物を白色粉末として得た。

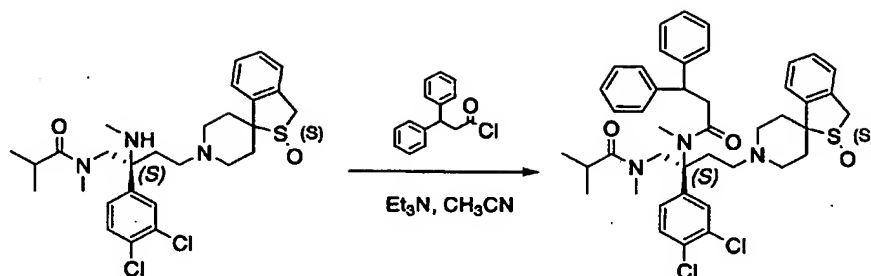
[0698]  $[\alpha]_D^{28} = -22.2^\circ$  (c 0.503, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.01 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.85-1.97 (2H, m), 2.20-2.60 (6H, m), 2.72-3.18 (7H, m), 3.25-3.50 (5H, m), 3.73 (2H, s), 3.80-4.00 (1H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 5.82 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.13-7.38 (15H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 8.35 (1H, s), 10.20 (1H, br).

## [0699] 実施例49(a)

N-{2-(S)-(N-メチル-3,3-ジフェニルプロパンアミド)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチル-イソブチルアミドの合成

[0700] [化165]



[0701] 実施例26(j)と同様に、実施例46(e)で合成したN-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフエン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルイソブチルアミド408mg、及び3,3-ジフェニルプロピオンクロライド544mgを用い、417mg(74.3%)の標題化合物を得た。

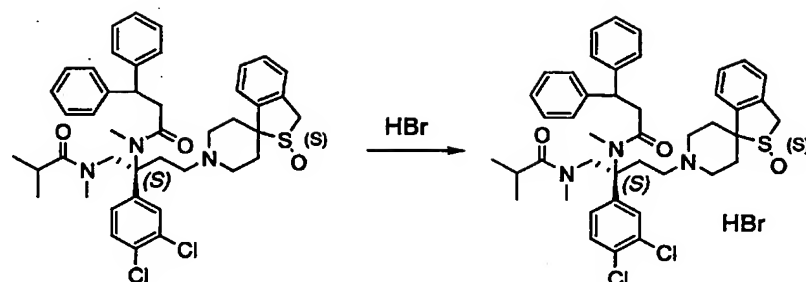
[0702] MS (FAB)  $m/z$  758 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.07 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.42-1.55 (1H, m), 1.76-1.90 (1H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 2.10-2.47 (7H, m), 2.54 (3H, s), 2.63-2.88 (3H, m), 3.00-3.18 (5H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 4.23-4.36 (2H, m), 4.62 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.12-7.35 (16H, m).

[0703] 実施例49(b)

N-{2-(S)-(N-メチル-3,3-ジフェニルプロパンアミド)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフエン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルイソブチルアミド臭化水素酸塩(化合物番号45)の合成

[0704] [化166]



[0705] N-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-N-メチルイソブチルアミド 11.0g をエタノール 50mL に溶解し、55℃にて 48% 臭化水素酸 2.45g の水溶液 50mL を加えた。室温まで戻し、50% エタノール水溶液 100mL を加え結晶を濾取し、乾燥させ、標題化合物を淡黄色結晶として 8.5g (83%) 得た。

[0706] Mp: 172.4–173.8℃ (dec.)

$[\alpha]_D^{27} = -23.3^\circ$  (c 0.207, MeOH)

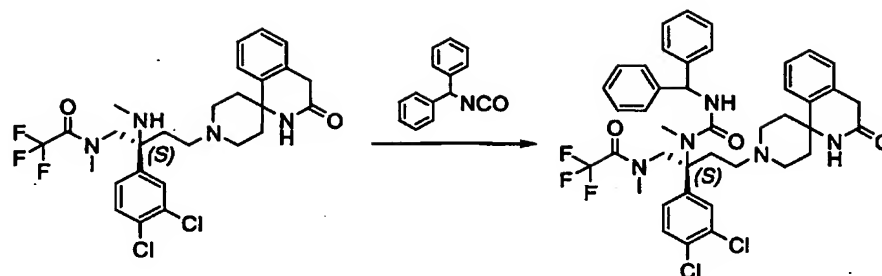
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.98 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 2.00–2.19 (2H, m), 2.22–2.34 (2H, m), 2.37–2.45 (2H, m), 2.60–2.81 (2H, m), 2.98–3.43 (11H, m), 3.47–3.57 (2H, m), 3.64–3.76 (1H, m), 4.10 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 4.17–4.28 (1H, m), 4.36 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.71 (1H, d,  $J = 17$  Hz), 7.06–7.18 (3H, m), 7.22–7.32 (9H, m), 7.36–7.43 (5H, m), 9.55 (1H, br).

[0707] 実施例 50(a)

1-{1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-3-ベンズヒドリル-1-メチルウレアの合成



[0708] [化167]



[0709] 実施例48(a)と同様に、実施例27(e)で合成したN-{2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブチル}-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド 264mgを用い、355mg(98.4%)の標題化合物を得た。

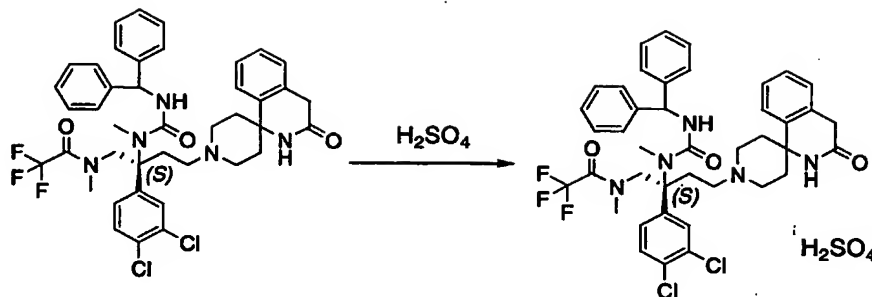
[0710] MS (FAB)  $m/z$  780 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-1.80 (2H, m), 1.93-2.27 (7H, m), 2.41-2.57 (1H, m), 2.68-2.85 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.34 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.49 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.07 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.99 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.24 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.10-7.43 (16H, m).

[0711] 実施例50(b)

1-{1-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-3-ベンズヒドリル-1-メチルウレア硫酸塩(化合物番号46)の合成

[0712] [化168]



[0713] 1-{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ(イソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-1'-イル]ブタン-2-イル}-3-ベンズヒドリル-1-メチルウレア 8. 2gをエタノール30mLに溶解し、内温30℃にて濃硫酸1. 07gのエタノール10mL溶液を加えた。室温まで戻し、エタノール:イソプロピルエーテル(5:2)混合溶液30mLを加え結晶を濾取し、乾燥させ、標題化合物を白色結晶として8. 12g(88. 0%)得た。

[0714] Mp:185. 9-186. 0℃(dec. )

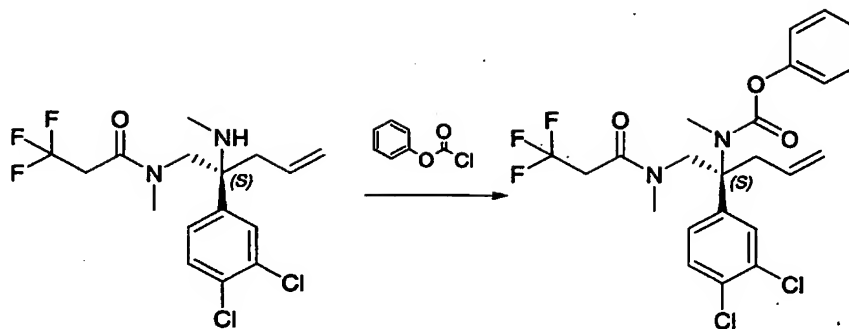
$[\alpha]_D^{28} = -5. 9^\circ$  (c 0. 209, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1. 96 (2H, d,  $J = 14$  Hz), 2. 24-2. 38 (2H, m), 2. 41-2. 56 (2H, m), 2. 73 (3H, s), 2. 85-2. 98 (1H, m), 3. 03-3. 16 (4H, m), 3. 27-3. 53 (4H, m), 3. 63 (2H, s), 4. 09-4. 22 (1H, m), 4. 38 (1H, d,  $J = 13. 5$  Hz), 5. 85 (1H, d,  $J = 7. 5$  Hz), 7. 20-7. 37 (16 H, m), 7. 56 (1H, d,  $J = 2. 0$  Hz), 7. 59 (1H, d,  $J = 8. 5$  Hz), 8. 27 (1H, s), 9. 18 (2H, br).

[0715] 実施例51(a)

1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニルの合成

[0716] [化169]



[0717] 実施例29(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド 400mgを酢酸エチル4mLに溶解し、室温にて飽和重層水4mL及びクロロギ酸フェニル0.26mLを加え、同温で2時間攪拌した後、クロロギ酸フェニル0.26mLを加えさらに2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、498mg(94.8%)の標題化合物を得た。

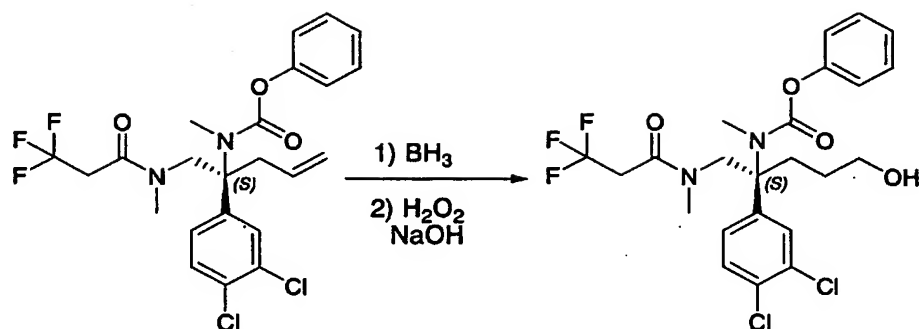
[0718] MS (FAB)  $m/z$  503 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.73 (1H, dd, J = 6.5, 13.5 Hz), 2.87 (3H, s), 2.92-3.06 (1H, m), 3.12-3.36 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.98-4.17 (1H, m), 4.44-4.62 (1H, m), 5.04 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.08 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.75-5.89 (1H, m), 6.90-7.07 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.13-7.19 (1H, m), 7.25-7.38 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0719] 実施例51(b)

[1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニルの合成

[0720] [化170]



[0721] アルゴン雰囲気下、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル410 mgを脱水テトラヒドロフラン4mLに溶解し、氷冷下1.06Mボランテトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液0.80mLを加え1時間撹拌した。水(0.3mL)、3N水酸化ナトリウム水溶液(0.9mL)及び30%過酸化水溶液(0.9mL)を加え室温にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、311mg(70.0%)の標題化合物を得た。

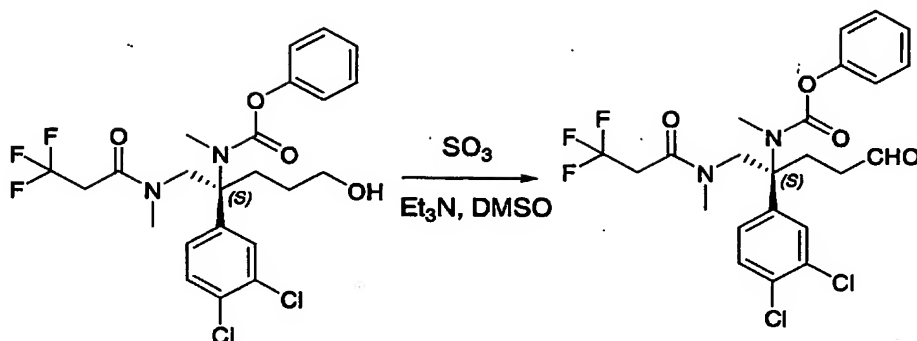
[0722] MS (FAB)  $m/z$  521 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.05-1.21 (1H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.17-2.30 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.20-3.41 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.48-3.59 (1H, m), 3.60-3.69 (1H, m), 4.23-4.57 (2H, m), 6.88-7.04 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.25-7.38 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0723] 実施例51(c)

[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニルの合成

[0724] [化171]



[0725] アルゴン雰囲気下、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル 100mgを脱水ジメチルスルホキシド1. 0mLに溶解し、室温にてトリエチルアミン0. 16mL及びピリジンサルファートリオキシドコンプレックス94mgを加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して115 mgの標題化合物を得た。

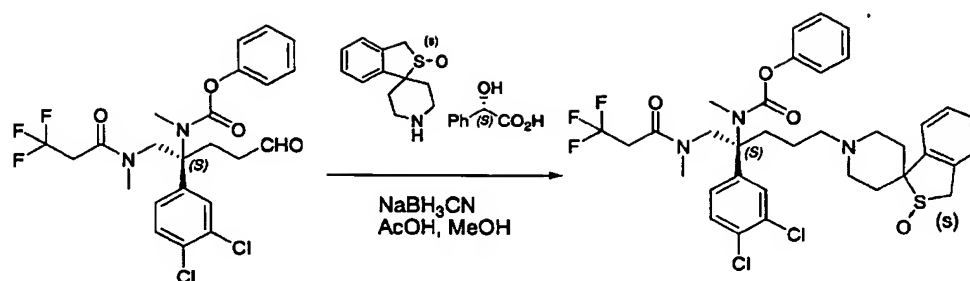
[0726] MS (FAB)  $m/z$  519 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2. 07-2. 23 (2H, m), 2. 28-2. 40 (1H, m), 2. 78-2. 90 (1H, m), 2. 96 (3H, s), 3. 18-3. 39 (2H, m), 3. 29 (3H, s), 4. 20-4. 53 (2H, m), 6. 81-7. 05 (2H, m), 7. 11 (1H, dd, J = 2. 0, 8. 5 Hz), 7. 17 (1H, t, J = 7. 5 Hz), 7. 24-7. 37 (3H, m), 7. 43 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 9. 65 (1H, s).

[0727] 実施例51(d)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸フェニルの合成

[0728] [化172]



[0729] {[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル} 115mg をメタノール 1mL に溶解し、氷冷下シアノ水素化ホウ素ナトリウム 14mg、スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン) / (S)-(+)-マンデル酸塩 79mg、次いで、酢酸 19  $\mu$ L を加え、室温に戻し 30 分撹拌した。反応液を飽和重層水中に注ぎ込み酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル $\rightarrow$ 酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、97mg (69.7%, 2工程) の標題化合物を得た。

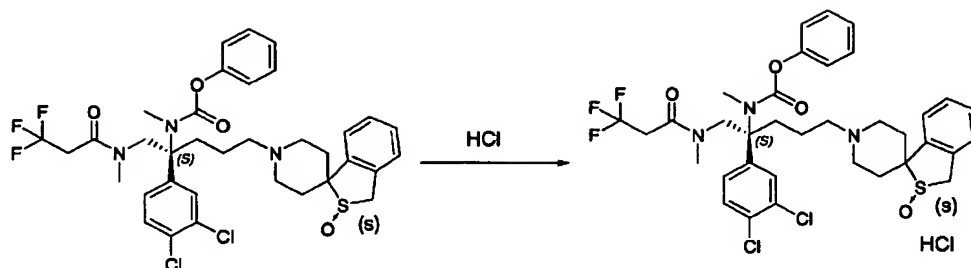
[0730] MS (FAB)  $m/z$  724 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.97-1.17 (1H, m), 1.51-1.77 (2H, m), 1.82-2.09 (3H, m), 2.25-2.49 (6H, m), 2.80-2.98 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.17-3.47 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.18-4.38 (2H, m), 4.43-4.55 (1H, m), 6.87-7.06 (1H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 7.25-7.43 (9H, m).

[0731] 実施例 51(e)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸フェニル塩酸塩(化合物番号 591) の合成

[0732] [化173]



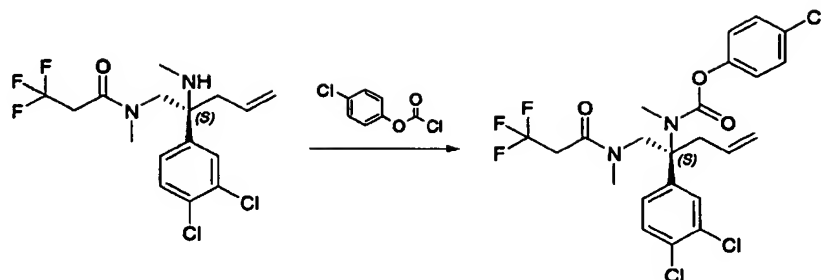
[0733] {1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸フェニル 97mgを酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-1, 4-ジオキサン0. 1mLを加えた後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルにて濾取し、乾燥させ、70mg(68. 6%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0734]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1. 15-1. 43 (1H, m), 1. 75-1. 93 (1H, m), 1. 95-2. 20 (3H, m), 2. 25 (1H, d,  $J = 14. 0$  Hz), 2. 34-2. 48 (1H, m), 2. 73-3. 19 (8H, m), 3. 27 (3H, s), 3. 47-3. 57 (1H, m), 3. 59-3. 88 (3H, m), 4. 08 (1H, d,  $J = 17. 0$  Hz), 4. 13-4. 42 (2H, m), 4. 68 (1H, d,  $J = 17. 0$  Hz), 6. 40-6. 67 (1H, m), 6. 93-7. 10 (1H, m), 7. 11-7. 22 (1H, m), 7. 25-7. 46 (7H, m), 7. 52-7. 69 (2H, m), 10. 70 (1H, br).

[0735] 実施例52(a)

[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸4-クロロフェニルの合成

[0736] [化174]



[0737] 実施例51(a)と同様に、実施例4(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド200mg、及びクロロギ酸4-クロロフェニル0.29mLを用い、303mg(>100%)の標題化合物を得た。

[0738] MS (FAB)  $m/z$  537 ((M+H)<sup>+</sup>)

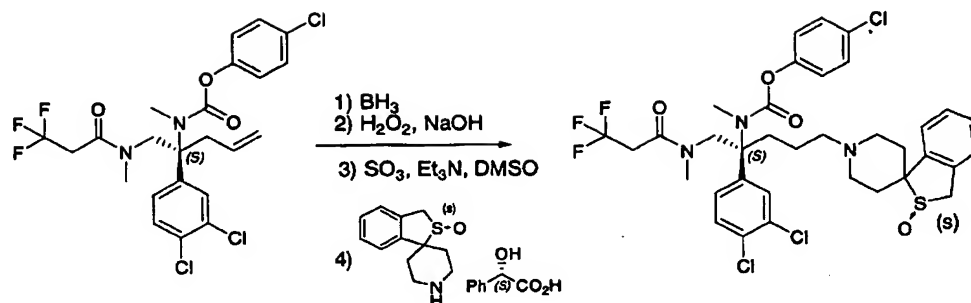
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.74 (1H, dd, J = 6.0, 13.5 Hz), 2.85 (3H, s), 2.92-3.33 (3H, m), 3.15 (3H, s), 3.84-4.06 (1H, m), 4.50-4.73 (1H, m), 4.98-5.12 (2H, m), 5.71-5.88 (1H, m), 6.87-7.06 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.21-7.32 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0739] 実施例52(b)

{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-クロロフェニルの合成



[0740] [化175]



[0741] 実施例51 (b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸4-クロロフェニル296mgを用い、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-クロロフェニル180mgを得た。次いで、実施例51 (c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-クロロフェニル174mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-クロロフェニル167mgを得た。次いで、実施例51 (d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-クロロフェニル167mgを用いて、136mg (36. 3%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

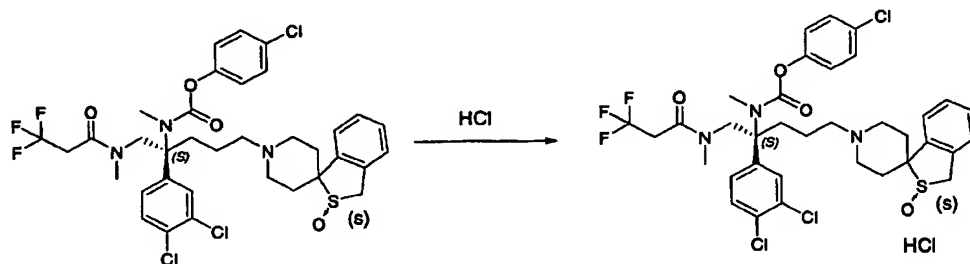
[0742] MS (FAB)  $m/z$  760 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1. 00-1. 17 (1H, m), 1. 52-1. 71 (2H, m), 1. 82-2. 08 (3H, m), 2. 25-2. 47 (6H, m), 2. 82-3. 09 (2H, m), 2. 98 (3H, s), 3. 17-3. 43 (2H, m), 3. 25 (3H, s), 3. 99 (1H, d, J = 16. 5 Hz), 4. 20-4. 52 (3H, m), 6. 83-7. 02 (1H, br), 7. 10 (1H, dd, J = 2. 0, 8. 5 Hz), 7. 20-7. 36 (8H, m), 7. 40 (1H, d, J = 8. 5 Hz).

[0743] 実施例52 (c)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-クロロフェニル塩酸塩(化合物番号633)の合成

[0744] [化176]



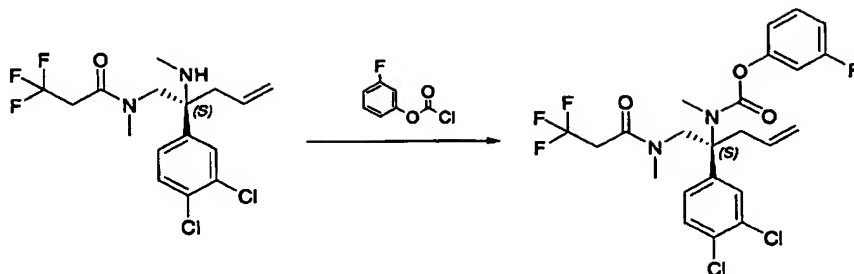
[0745] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-クロロフェニル136mgを用いて、80mg(56.2%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0746]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.21-1.47 (1H, m), 1.76-1.91 (1H, m), 1.94-2.19 (3H, m), 2.25 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.35-2.48 (1H, m), 2.77-3.18 (8H, m), 3.25 (3H, s), 3.47-3.55 (1H, m), 3.59-3.87 (3H, m), 4.04-4.53 (3H, m), 4.68 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.51-6.73 (1H, m), 7.03-7.17 (1H, m), 7.29-7.46 (7H, m), 7.55-7.67 (2H, m), 10.73 (1H, br).

[0747] 実施例53(a)

[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸3-フルオロフェニルの合成

[0748] [化177]



[0749] 実施例51(a)と同様に、実施例4(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルアミノ)-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド200mg、及びクロロギ酸3-フルオロフェニル873mgを用い、256mg(94.1%)の標題化合物を得た。

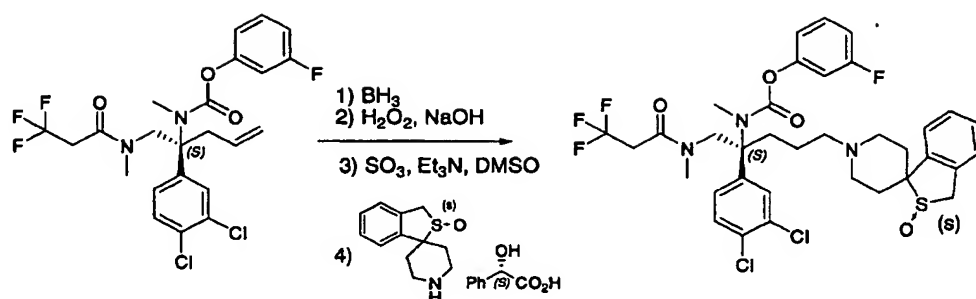
[0750] MS (FAB)  $m/z$  521 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.75 (1H, dd, J = 6.0, 13.5 Hz), 2.85 (3H, s), 2.92-3.05 (1H, m), 3.09-3.32 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.90-4.07 (1H, m), 4.52-4.72 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.09 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.72-5.89 (1H, m), 6.68-6.95 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.22-7.31 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0751] 実施例53(b)

{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3-フルオロフェニルの合成

[0752] [化178]



[0753] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカルバミン酸3-フルオロフェニル236mgを用い、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3-フルオロフェニル110mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3-フルオロフェニル105mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3-フルオロフェニル117mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3-フルオロフェニル114mgを用いて、102mg(36.6%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

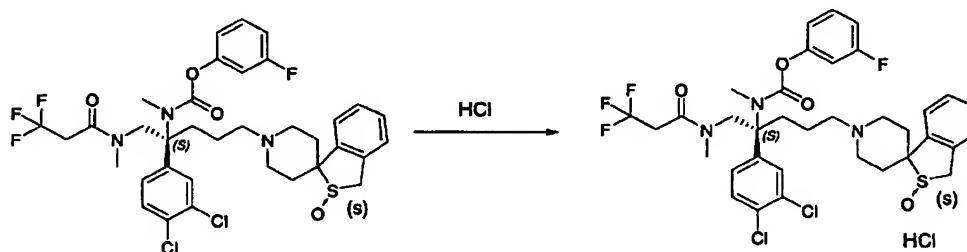
[0754] MS (FAB)  $m/z$  742 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.97-1.18 (1H, m), 1.53-2.09 (5H, m), 2.25-2.48 (6H, m), 2.80-3.09 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.14-3.44 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.20-4.57 (3H, m), 6.66-6.92 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.20-7.37 (7H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0755] 実施例53(c)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3-フルオロフェニル塩酸塩(化合物番号634)の合成

[0756] [化179]



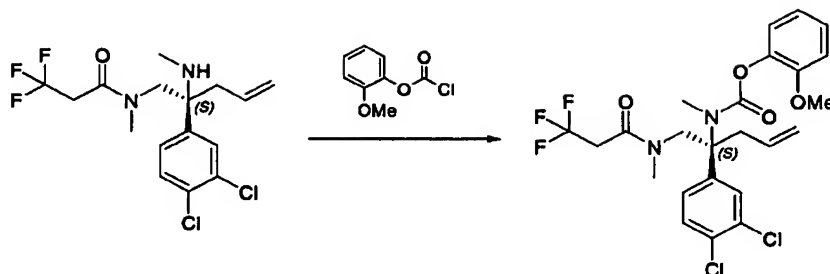
[0757] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3-フルオロフェニル 102mgを用いて、84mg(78.7%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0758]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.21–1.44 (1H, m), 1.76–1.91 (1H, m), 1.93–2.20 (3H, m), 2.25 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.34–2.47 (1H, m), 2.78–3.18 (8H, m), 3.25 (3H, s), 3.47–3.89 (4H, m), 4.03–4.50 (3H, m), 4.68 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.38–6.64 (1H, m), 6.86–7.11 (2H, m), 7.28–7.47 (6H, m), 7.53–7.69 (2H, m), 10.72 (1H, br).

[0759] 実施例54(a)

[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸2-メトキシフェニルの合成

[0760] [化180]



[0761] 実施例51(a)と同様に、実施例29(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド200mg、及びクロロギ酸2-メトキシフェニル933mgを用い、264mg(94.8%)の標題化合物を得た。

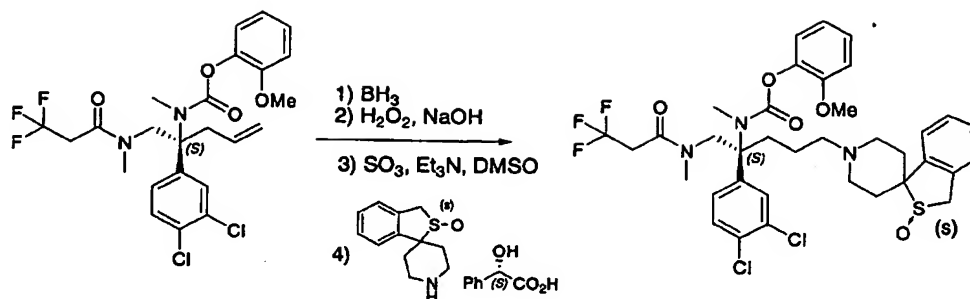
[0762] MS (FAB)  $m/z$  533 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.68 (1H, dd, J = 7.0, 13.5 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 7.0, 13.5 Hz), 2.97 (3H, s), 3.18-3.39 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.24-4.47 (2H, m), 4.98 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.03 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.72-5.86 (1H, m), 6.82-6.99 (3H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0763] 実施例54(b)

{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸2-メトキシフェニルの合成

[0764] [化181]



[0765] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸2-メトキシフェニル258mgを用い[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2-メトキシフェニル178mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2-メトキシフェニル 170mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2-メトキシフェニル193mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2-メトキシフェニル193mgを用いて、179mg(51.6%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

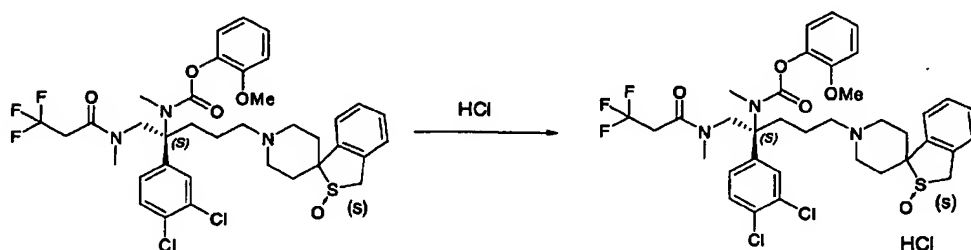
[0766] MS (FAB)  $m/z$  754 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.89-1.12 (1H, m), 1.58 (1H, dd, J = 1.5, 15.0 Hz), 1.64-1.80 (1H, m), 1.82-2.02 (3H, m), 2.24-2.49 (6H, m), 2.82-2.98 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.18-3.49 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.07-4.22 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.53-4.78 (1H, m), 6.81-6.92 (2H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.25-7.40 (7H, m).

## [0767] 実施例54(c)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸2-メトキシフェニル塩酸塩(化合物番号636)の合成

## [0768] [化182]



[0769] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸2-メトキシフェニル179mgを用いて、114mg(60.8%)の標題化合物を白色粉末として得た。

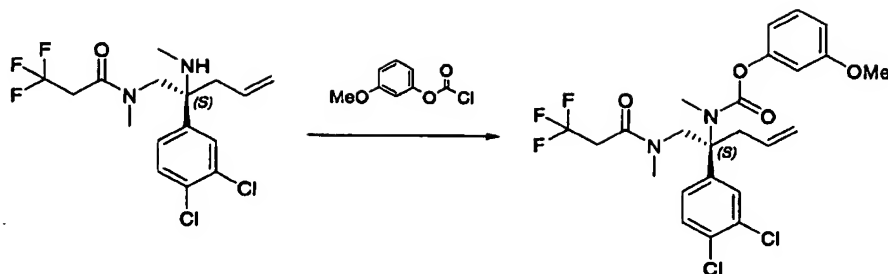
[0770]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.13-1.44 (1H, m), 1.78-2.16 (4H, m), 2.24 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.34-2.48 (1H, m), 2.80-3.18 (8H, m), 3.30 (3H, s), 3.45-3.55 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.60-3.92 (3H, m), 3.97-4.17 (2H, m), 4.31-4.49 (1H, m), 4.68 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.79-7.09 (3H, m), 7.11-7.20 (1H, m), 7.29-7.46 (5H, m), 7.52-7.66 (2H, m), 10.55 (1H, br).

## [0771] 実施例55(a)

[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸3-メトキシフェニルの合成



[0772] [化183]



[0773] 実施例51(a)と同様に、実施例4(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド200mg、及びクロロギ酸3-メトキシフェニル933mgを用い、263mg(94.5%)の標題化合物を得た。

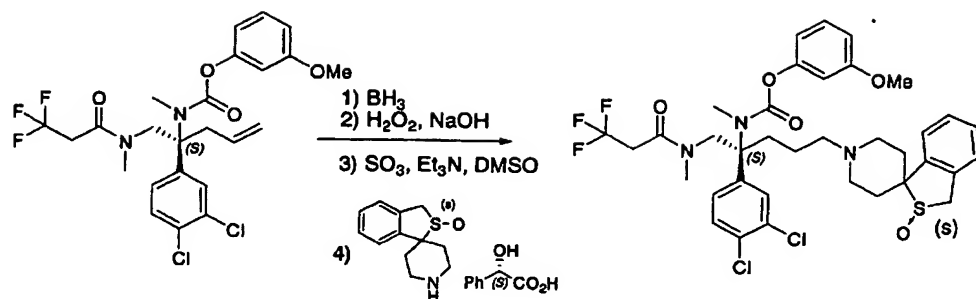
[0774] MS (FAB)  $m/z$  533 ( $(M+H)^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.66–2.79 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.92–3.05 (1H, m), 3.10–3.37 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.96–4.19 (1H, m), 4.40–4.69 (1H, m), 5.04 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 5.72–5.88 (1H, m), 6.45–6.67 (2H, m), 6.71 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.15–7.25 (1H, m), 7.33–7.39 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz).

[0775] 実施例55(b)

{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3-メトキシフェニルの合成

[0776] [化184]



[0777] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)(4-ペンテン-2-イル)]メチルカルバミン酸3-メトキシフェニル256mgを用い、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3-メトキシフェニル167mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3-メトキシフェニル160mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3-メトキシフェニル135mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3-メトキシフェニル135mgを用いて、84mg(24.3%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0778] MS (FAB)  $m/z$  754 ((M+H)<sup>+</sup>)

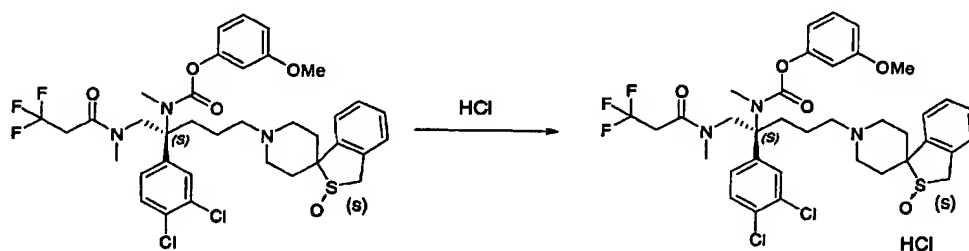
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.94-1.14 (1H, m), 1.58 (1H, dd, J = 2.0, 15.0 Hz), 1.63-1.76 (1H, m), 1.83-2.06 (3H, m), 2.23-2.47 (6H, m), 2.82-2.97 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.15-3.46 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.20-4.37 (2H, m), 4.40-4.63 (1H, m), 6.46-6.62 (1H, m), 6.67-6.74 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.14-7.23 (1H, m), 7

. 25-7.38 (6H, m), 7.41 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz).

[0779] 実施例55(c)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3-メトキシフェニル塩酸塩(化合物番号637)の合成

[0780] [化185]



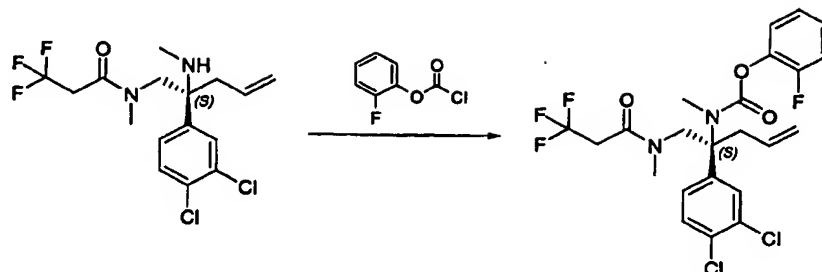
[0781] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3-メトキシフェニル 84mgを用いて、70mg(79.7%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0782]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.17-1.43 (1H, m), 1.77-2.19 (4H, m), 2.25 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.32-2.47 (1H, m), 2.78-3.18 (8H, m), 3.25 (3H, s), 3.46-3.88 (7H, m), 4.02-4.45 (3H, m), 4.68 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.12-6.33 (1H, m), 6.51-6.82 (2H, m), 7.13-7.26 (1H, m), 7.38-7.46 (5H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 10.61 (1H, br).

[0783] 実施例56(a)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル}メチルカルバミン酸2-フルオロフェニルの合成

[0784] [化186]



[0785] 実施51(a)と同様に、実施例4(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルアミノ)-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド200mg、及びクロロギ酸2-フルオロフェニル873mgを用い、286mg(>100%)の標題化合物を得た。

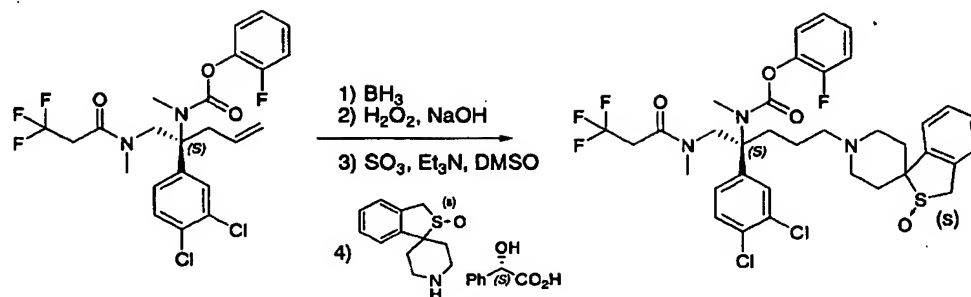
[0786] MS (FAB)  $m/z$  521 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.72 (1H, dd, J = 6.5, 13.5 Hz), 2.87-3.04 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.10-3.40 (2H, m), 3.22 (3H, s), 4.16-4.50 (2H, m), 5.00 (1H, dd, J = 1.5, 17.0 Hz), 5.05 (1H, dd, J = 1.5, 10.5 Hz), 5.69-5.84 (1H, m), 7.01-7.19 (5H, m), 7.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0787] 実施例56(b)

{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸2-フルオロフェニルの合成

[0788] [化187]



[0789] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸2-フルオロフェニル278mgを用い、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2-フルオロフェニル130mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2-フルオロフェニル123mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2-フルオロフェニル122mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2-フルオロフェニル122mgを用いて、101mg(26.1%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

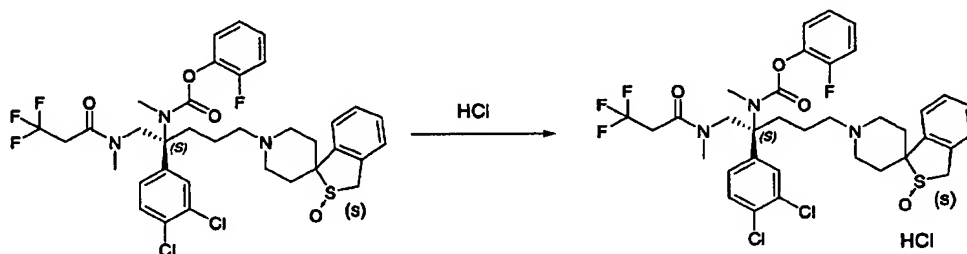
[0790] MS (FAB)  $m/z$  742 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.92-1.11 (1H, m), 1.52-1.77 (2H, m), 1.82-2.06 (3H, m), 2.24-2.49 (6H, m), 2.82-2.97 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.17-3.48 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.08-4.25 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.52-4.70 (1H, m), 7.01-7.20 (4H, m), 7.25-7.36 (6H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz).

## [0791] 実施例56(c)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸2-フルオロフェニル塩酸塩(化合物番号638)の合成

## [0792] [化188]



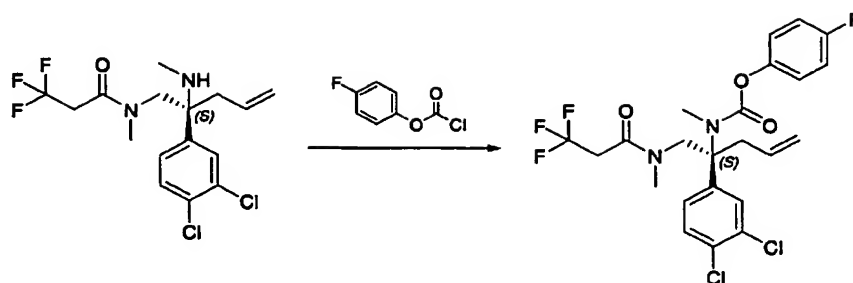
[0793] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸2-フルオロフェニル 101mgを用いて、73mg(68.9%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0794]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.16–1.40 (1H, m), 1.78–1.92 (1H, m), 1.96–2.19 (3H, m), 2.25 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 2.33–2.47 (1H, m), 2.78–3.19 (8H, m), 3.32 (3H, s), 3.46–3.91 (4H, m), 4.02–4.40 (3H, m), 4.69 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 7.07–7.45 (9H, m), 7.53–7.67 (2H, m), 10.58 (1H, br).

## [0795] 実施例57(a)

[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸4-フルオロフェニルの合成

[0796] [化189]



[0797] 実施例51(a)と同様に、実施例29(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルアミノ)-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド200mg、及びクロロギ酸4-フルオロフェニル873mgを用い、271mg(99.6%)の標題化合物を得た。

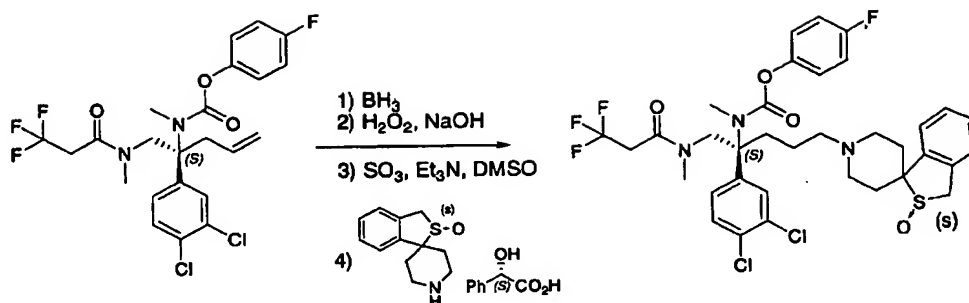
[0798] MS (FAB)  $m/z$  521 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.74 (1H, dd, J = 6.5, 13.5 Hz), 2.85 (3H, s), 2.93-3.05 (1H, m), 3.09-3.33 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.88-4.08 (1H, m), 4.49-4.70 (1H, m), 5.04 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.09 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.72-5.87 (1H, m), 6.90-7.06 (4H, m), 7.11 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0799] 実施例57(b)

{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]}ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-フルオロフェニルの合成

[0800] [化190]



[0801] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸4-フルオロフェニル238mgを用い、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-フルオロフェニル91mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-フルオロフェニル85mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-フルオロフェニル96mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-フルオロフェニル96mgを用いて、58mg(16.6%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0802] MS (FAB)  $m/z$  742 ((M+H)<sup>+</sup>)

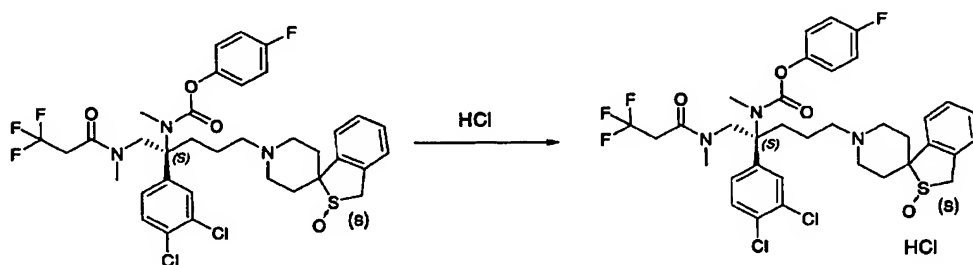
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.98-1.18 (1H, m), 1.52-1.76 (2H, m), 1.83-2.08 (3H, m), 2.26-2.48 (6H, m), 2.82-3.11 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.16-3.47 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.23-4.56 (3H, m), 6.90-7.03 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.25-7.36 (6H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0803] 実施例57(c)



{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-フルオロフェニル塩酸塩(化合物番号639)の合成

[0804] [化191]



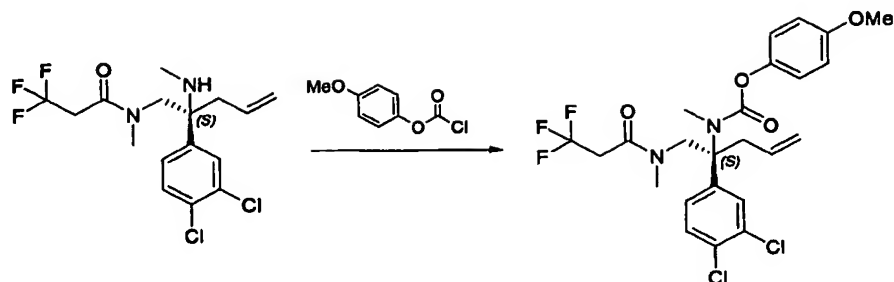
[0805] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-フルオロフェニル 58mgを用いて、41mg(67.5%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0806]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.18–1.42 (1H, m), 1.76–1.90 (1H, m), 1.95–2.17 (3H, m), 2.25 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.31–2.46 (1H, m), 2.79–3.18 (8H, m), 3.26 (3H, s), 3.48–3.88 (4H, m), 4.03–4.42 (3H, m), 4.68 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.48–6.69 (1H, m), 7.01–7.22 (3H, m), 7.26 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 7.29–7.45 (4H, m), 7.53–7.67 (2H, m), 10.59 (1H, br).

[0807] 実施例58(a)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル}メチルカルバミン酸4-メトキシフェニルの合成

[0808] [化192]



[0809] 実施例51(a)と同様に、実施例4(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルアミノ)-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド200mg、及びクロロギ酸4-メトキシフェニル0.31mLを用い、190mg (68.2%)の標題化合物を得た。

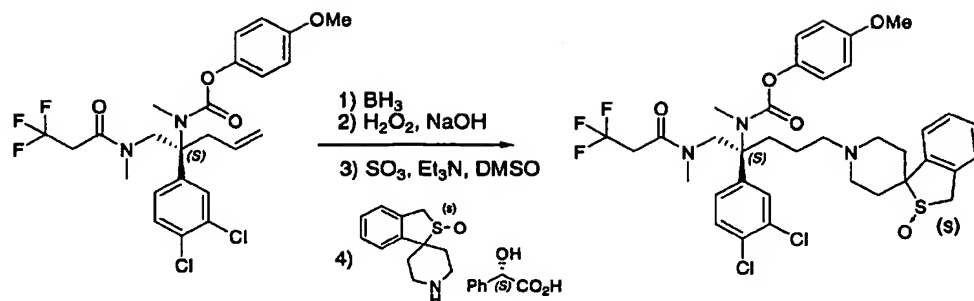
[0810] MS (FAB)  $m/z$  533 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.72 (1H, dd, J = 6.5, 13.5 Hz), 2.86 (3H, s), 2.92-3.04 (1H, m), 3.08-3.36 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.97-4.18 (1H, m), 4.40-4.64 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.07 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.72-5.89 (1H, m), 6.69-6.99 (4H, m), 7.10 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0811] 実施例58(b)

{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-メトキシフェニルの合成

[0812] [化193]



[0813] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸4-メトキシフェニル 190mgを用い、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシーペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-メトキシフェニル109mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシーペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-メトキシフェニル106mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-メトキシフェニル150mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-メトキシフェニル150mgを用いて、105mg(39.8%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

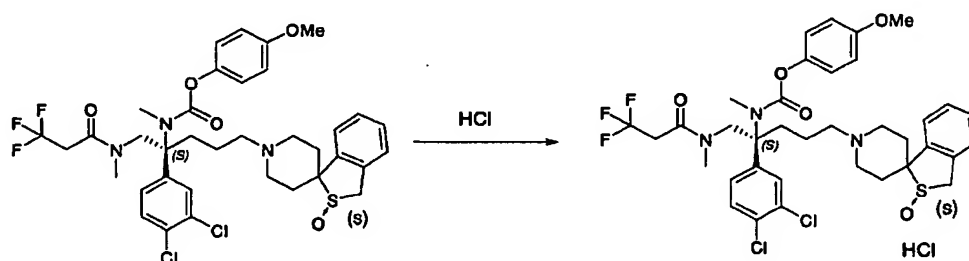
[0814] MS (FAB)  $m/z$  754 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.96-1.18 (1H, m), 1.53-1.79 (2H, m), 1.83-2.08 (3H, m), 2.24-2.48 (6H, m), 2.82-3.08 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.16-3.46 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.17-4.37 (2H, m), 4.41-4.51 (1H, m), 6.74-6.98 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.25-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz).

## [0815] 実施例58(c)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-メトキシフェニル塩酸塩(化合物番号640)の合成

## [0816] [化194]



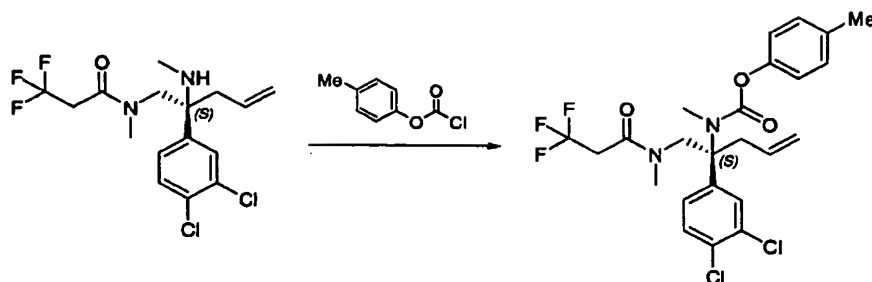
[0817] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-メトキシフェニル105mgを用いて、62mg(56.4%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0818]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.15-1.47 (1H, m), 1.77-1.92 (1H, m), 1.94-2.20 (3H, m), 2.25 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 2.39-2.48 (1H, m), 2.78-3.16 (8H, m), 3.26 (3H, s), 3.45-3.55 (1H, m), 3.61-3.89 (3H, m), 3.70 (3H, s), 4.04-4.38 (3H, m), 4.68 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.32-6.60 (1H, m), 6.74-7.08 (3H, m), 7.28-7.46 (5H, m), 7.51-7.68 (2H, m), 10.88 (1H, br).

## [0819] 実施例59(a)

[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸4-トリルの合成

[0820] [化195]



[0821] 実施例51(a)と同様に、実施例4(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド200mg、及びクロロギ酸4-トリル174mgを用い、260mg(96.3%)の標題化合物を得た。

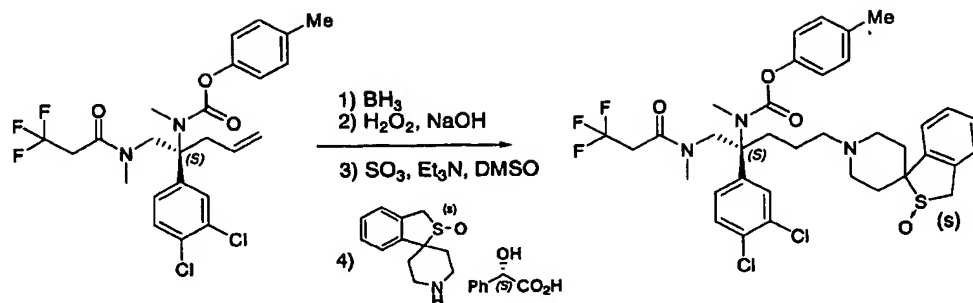
[0822] MS (FAB)  $m/z$  517 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.29 (3H, s), 2.72 (1H, dd, J = 6.5, 13.5 Hz), 2.87 (3H, s), 2.91-3.04 (1H, m), 3.08-3.36 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.98-4.22 (1H, m), 4.38-4.62 (1H, m), 4.97-5.10 (2H, m), 5.73-5.88 (1H, m), 6.76-6.98 (2H, m), 7.04-7.16 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0823] 実施例59(b)

{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-トリルの合成

[0824] [化196]



[0825] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸4-トリル250mgを用い、{[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-トリル160mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-トリル154mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-トリル185mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸4-トリル185mgを用いて、131mg(36.9%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

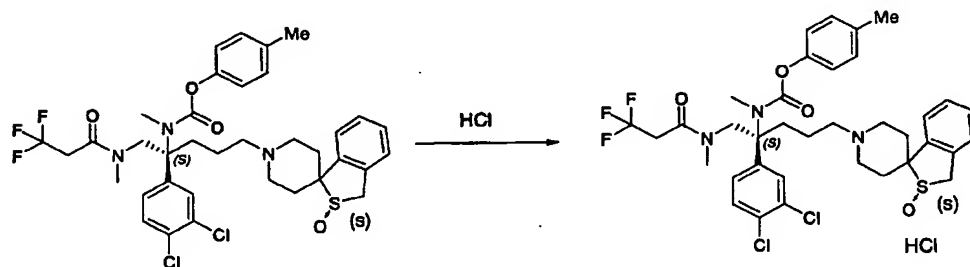
[0826] MS (FAB)  $m/z$  738 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.95-1.13 (1H, m), 1.54-1.76 (2H, m), 1.82-2.06 (3H, m), 2.22-2.48 (6H, m), 2.28 (3H, s), 2.80-2.97 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.15-3.45 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.16-4.37 (2H, m), 4.42-4.61 (1H, br), 6.73-6.93 (1H, m), 7.03-7.14 (3H, m), 7.25-7.36 (6H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0827] 実施例59(c)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-トリル塩酸塩(化合物番号652)の合成

[0828] [化197]



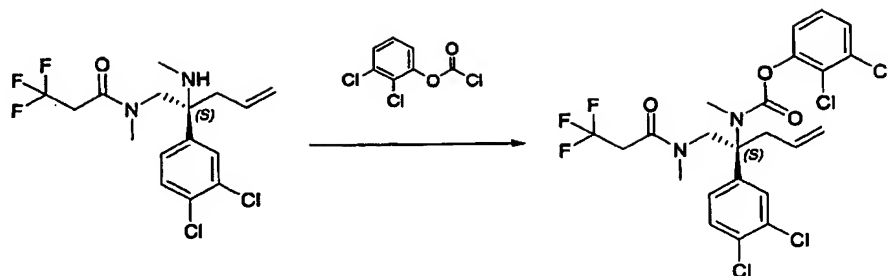
[0829] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸4-トリル 131mgを用いて、77mg(56.1%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0830]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.16-1.42 (1H, m), 1.76-2.30 (5H, m), 2.24 (3H, s), 2.35-2.48 (1H, m), 2.77-3.18 (8H, m), 3.26 (3H, s), 3.46-3.89 (4H, m), 4.08 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.14-4.36 (2H, m), 4.68 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.31-6.55 (1H, m), 6.83-6.99 (1H, m), 7.02-7.19 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.53-7.67 (2H, m), 10.69 (1H, br).

[0831] 実施例60(a)

[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸2, 3-ジクロロフェニルの合成

[0832] [化198]



[0833] 実施例51(a)と同様に、実施例29(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド200mg、及びクロロギ酸2,3-ジクロロフェニル588mgを用い、300mg(100%)の標題化合物を得た。

[0834] MS (FAB)  $m/z$  571 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

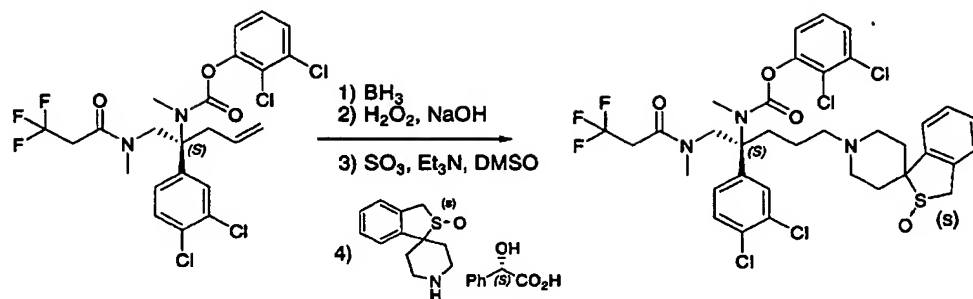
δ ppm : 2.73 (1H, dd, J = 6.5, 14.0 Hz), 2.88 (3H, s),  
2.90 (1H, dd, J = 7.5, 14.0 Hz), 3.15-3.46 (2H, m), 3.23 (3H, s), 4.03-4.17 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.99-5.12 (2H, m), 5.74-5.89 (1H, m), 6.97-7.07 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.14-7.22 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0835] 実施例60(b)

{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸2,3-ジクロロフェニルの合成



[0836] [化199]



[0837] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸2, 3-ジクロロフェニル 290mgを用い、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2, 3-ジクロロフェニル130mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2, 3-ジクロロフェニル123mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2, 3-ジクロロフェニル126mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸2, 3-ジクロロフェニル126mgを用いて、124mg(32.6%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

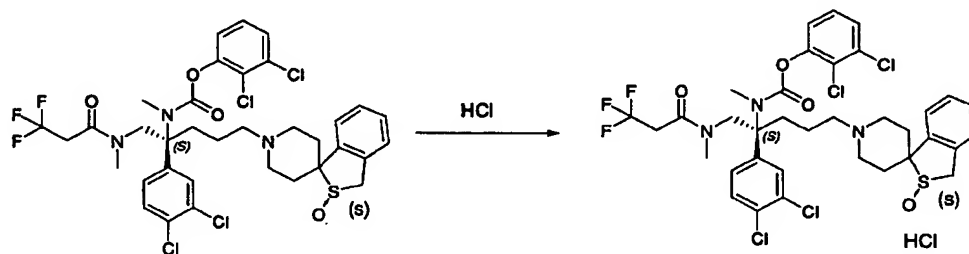
[0838] MS (FAB)  $m/z$  792 ( $(M+H)^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.01–1.20 (1H, m), 1.53–1.75 (2H, m), 1.82–2.07 (3H, m), 2.25–2.48 (6H, m), 2.82–3.07 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.16–3.43 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.99 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 4.18–4.58 (3H, m), 6.92–7.04 (1H, m), 7.08–7.21 (2H, m), 7.25–7.43 (7H, m).

[0839] 実施例60(c)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸2, 3-ジクロロフェニル塩酸塩(化合物番号653)の合成

[0840] [化200]



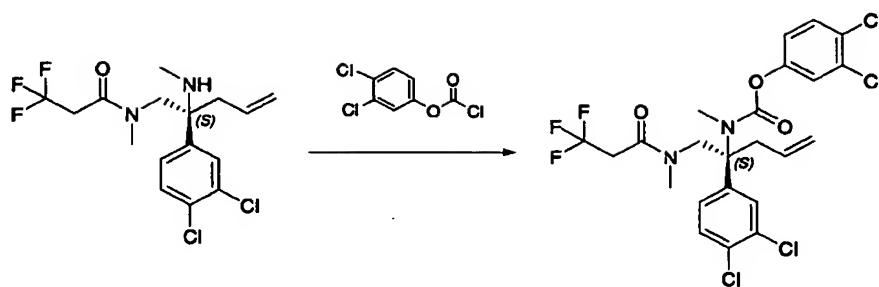
[0841] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸2, 3-ジクロロフェニル 124mgを用いて、89mg(56.1%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0842]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.25-1.48 (1H, m), 1.78-2.32 (5H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 2.76-3.17 (8H, m), 3.24-3.55 (4H, m), 3.62-3.88 (3H, m), 4.04-4.40 (3H, m), 4.69 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 7.24-7.45 (7H, m), 7.47-7.66 (3H, m), 10.84 (1H, br).

[0843] 実施例61(a)

[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジクロロフェニルの合成

[0844] [化201]



[0845] 実施例51(a)と同様に、実施例29(a)で合成したN-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルアミノ)-4-ペンテン-1'-イル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド200mg、及びクロロギ酸3,4-ジクロロフェニル588mgを用い、271mg(90.7%)の標題化合物を得た。

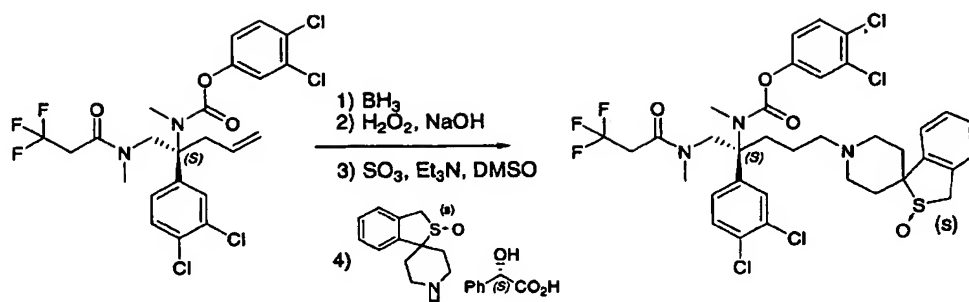
[0846] MS (FAB)  $m/z$  571 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.70-2.81 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.92-3.33 (3H, m), 3.12 (3H, s), 3.77-3.96 (1H, m), 4.60-4.79 (1H, m), 5.06 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 5.69-5.88 (1H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.10 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.5$  Hz), 7.14-7.25 (1H, m), 7.32-7.46 (3H, m).

[0847] 実施例61(b)

{1-(3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H),4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3,4-ジクロロフェニルの合成

[0848] [化202]



[0849] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジクロロフェニル260mgを用い、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジクロロフェニル102mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジクロロフェニル96mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジクロロフェニル99mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジクロロフェニル99mgを用いて、99mg(29. 2%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

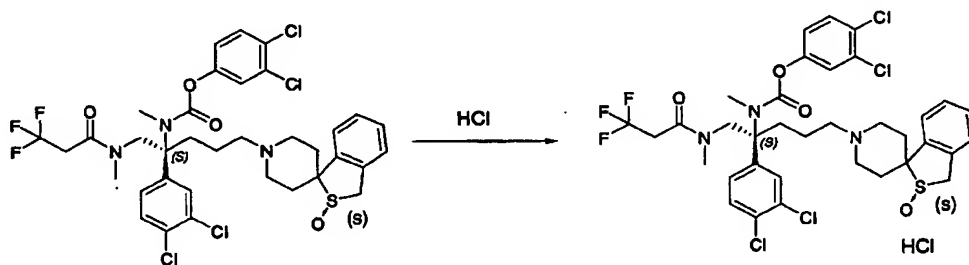
[0850] MS (FAB)  $m/z$  792 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1. 02-1. 19 (1H, m), 1. 52-1. 75 (2H, m), 1. 83-2. 10 (3H, m), 2. 27-2. 48 (6H, m), 2. 79-3. 07 (2H, m), 2. 98 (3H, s), 3. 14-3. 42 (2H, m), 3. 23 (3H, s), 3. 99 (1H, d,  $J = 16. 5 \text{ Hz}$ ), 4. 22-4. 48 (3H, m), 6. 82-6. 96 (1H, m), 7. 06-7. 20 (2H, m), 7. 24-7. 45 (7H, m).

[0851] 実施例61(c)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3, 4-ジクロロフェニル塩酸塩(化合物番号654)の合成

[0852] [化203]



[0853] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3, 4-ジクロロフェニル 99mgを用いて、62mg(59.9%)の標題化合物を白色粉末として得た。

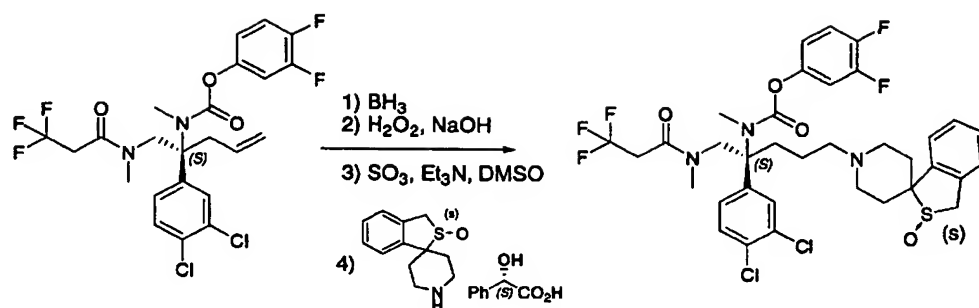
[0854]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.27–1.47 (1H, m), 1.75–1.90 (1H, m), 1.95–2.20 (3H, m), 2.26 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 2.39–2.50 (1H, m), 2.80–3.18 (8H, m), 3.24 (3H, s), 3.46–3.55 (1H, m), 3.60–3.88 (3H, m), 3.97–4.14 (2H, m), 4.40–4.57 (1H, m), 4.68 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 7.07–7.21 (1H, m), 7.30–7.69 (9H, m), 10.97 (1H, br).

[0855] 実施例62(a)

[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジフルオロフェニルの合成



[0860] [化205]



[0861] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジフルオロフェニル255mgを用い、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジフルオロフェニル119mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジフルオロフェニル110mgを用いて、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジフルオロフェニル113mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸3, 4-ジフルオロフェニル113mgを用いて、128 mg (38. 5%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

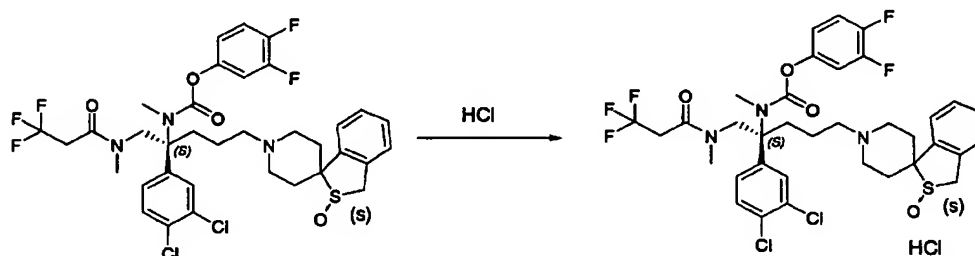
[0862] MS (FAB)  $m/z$  760 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1. 02-1. 17 (1H, m), 1. 52-1. 69 (2H, m), 1. 84-2. 10 (3H, m), 2. 27-2. 47 (6H, m), 2. 82-3. 05 (2H, m), 2. 98 (3H, s), 3. 15-3. 43 (2H, m), 3. 24 (3H, s), 3. 99 (1H, d,  $J = 16. 5$  Hz), 4. 23-4. 46 (3H, m), 6. 70-6. 96 (2H, m), 7. 03-7. 14 (2H, m), 7. 25-7. 36 (5H, m), 7. 41 (1H, d,  $J = 8. 5$  Hz).

[0863] 実施例62(c)

{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3, 4-ジフルオロフェニル塩酸塩(655)の合成

[0864] [化206]



[0865] 実施例51(e)と同様に、{1-(3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸3, 4-ジフルオロフェニル 128mgを用いて、78mg(58.2%)の標題化合物を白色粉末として得た。

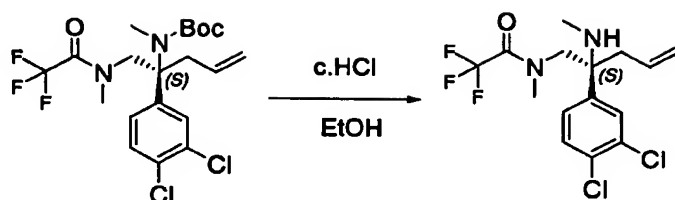
[0866]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23-1.47 (1H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 1.95-2.21 (3H, m), 2.26 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 2.39-2.50 (1H, m), 2.81-3.17 (8H, m), 3.24 (3H, s), 3.45-3.86 (4H, m), 4.00-4.14 (2H, m), 4.36-4.55 (1H, m), 4.69 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.90-7.02 (1H, m), 7.27-7.47 (7H, m), 7.52-7.69 (2H, m), 10.93 (1H, br).

[0867] 実施例63(a)

N-[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルアミノ)-4-ペンテニル]-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミドの合成



[0868] [化207]



[0869] 実施例29(a)と同様に、実施例27 (a)で合成した [1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル5.0gを用いて、3.59g(90.9%)の標題化合物を得た。

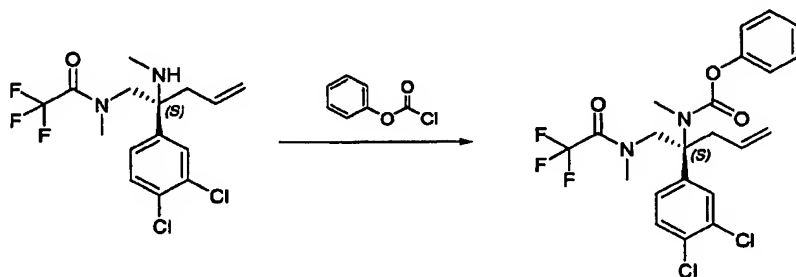
[0870] MS (FAB)  $m/z$  369 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.22 (3H, s), 2.62-2.74 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.51 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.74 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.19-5.28 (2H, m), 5.73-5.86 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[0871] 実施例63(b)

[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニルの合成

[0872] [化208]



[0873] 実施例51(a)と同様に、N-[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルアミノ)-4-ペンテン-1'-イル]-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド200mg、及びクロロギ酸フェニル0.29mLを用い、303mg(>100%)の標題化合物を得た。

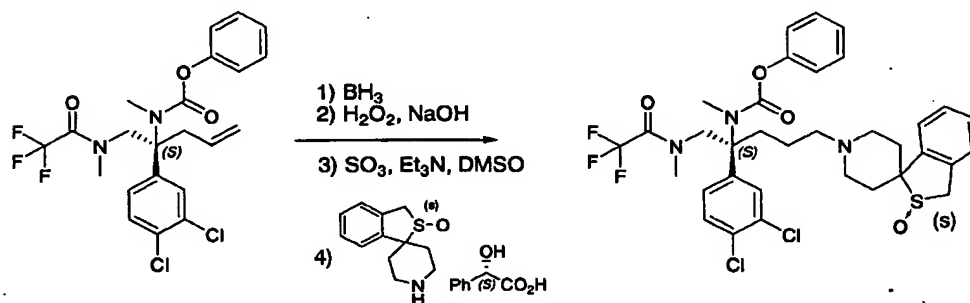
[0874] MS (FAB)  $m/z$  537 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.75 (1H, dd, J = 6.5, 14.0 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 7.5, 14.0 Hz), 3.02 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.13–4.28 (1H, m), 4.46–4.67 (1H, m), 5.02–5.16 (2H, m), 5.67–5.80 (1H, m), 6.93–7.08 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.14–7.20 (1H, m), 7.27–7.37 (3H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0875] 実施例63(c)

{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸フェニルの合成

[0876] [化209]



[0877] 実施例51(b)と同様に、[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル 296mgを用い、[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル180mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル174mgを用いて、[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル167mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オ

キゾーペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル167mgを用いて、136mg(36.3%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

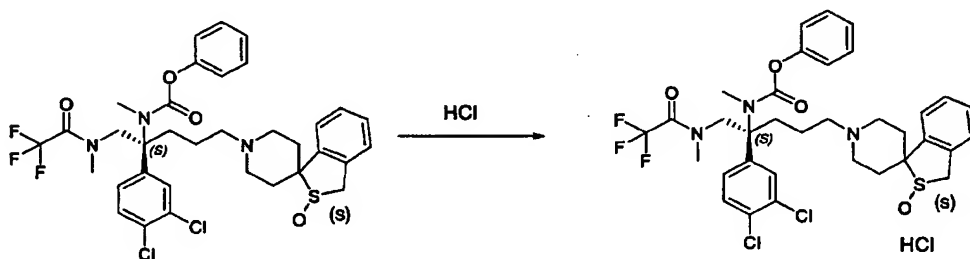
[0878] MS (FAB)  $m/z$  710 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.97-1.14 (1H, m), 1.53-1.76 (2H, m), 1.87-2.02 (3H, m), 2.25-2.48 (6H, m), 2.80-2.98 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.00 (1H, d,  $J$  = 16.5 Hz), 4.25-4.42 (2H, m), 4.47-4.61 (1H, m), 6.86-7.03 (1H, m), 7.10 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 8.5 Hz), 7.18 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 7.25-7.37 (8H, m), 7.41 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz).

[0879] 実施例63(d)

{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸フェニル塩酸塩(化合物番号642)の合成

[0880] [化210]



[0881] 実施例51(e)と同様に、{1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸フェニル 136mgを用いて、80mg(56.2%)の標題化合物を白色粉末として得た。

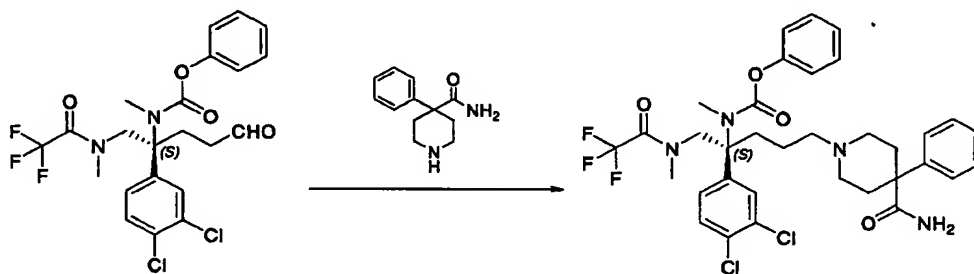
[0882] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.22-1.48 (1H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 1.95-2.22 (3H, m), 2.26 (1H, d,  $J$  = 14.5 Hz), 2.34-2.47 (1H, m), 2.83-3.20 (8H, m), 3.2

4 (3H, s), 3.47–3.68 (2H, m), 4.08 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.22–4.57 (2H, m), 4.68 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.44–6.74 (1H, m), 6.95–7.23 (2H, m), 7.26–7.47 (7H, m), 7.56–7.72 (2H, m), 10.77 (1H, br).

[0883] 実施例64(a)

[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-カルバモイル-4-フェニルピペリジン-1'-イル)ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニルの合成

[0884] [化211]



[0885] 次いで、実施例26(h)と同様に、実施例63(c)で合成した[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル120mg、及び4-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド62mgを用いて、70mg (67.8%)の標題化合物を白色粉末として得た。

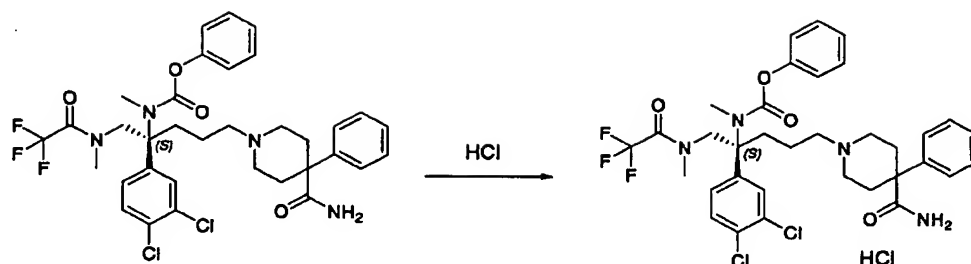
[0886] MS (FAB)  $m/z$  693 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.95–1.10 (1H, m), 1.50–1.65 (1H, m), 1.85–2.10 (4H, m), 2.25–2.58 (8H, m), 3.12 (3H, s), 3.25 (3H, s), 4.22–4.58 (2H, m), 5.25 (2H, br), 6.91–7.43 (13H, m).

[0887] 実施例64(b)

[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-カルバモイル-4-フェニルピペリジン-1'-イル)ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル塩酸塩(化合物番号578)の合成

[0888] [化212]



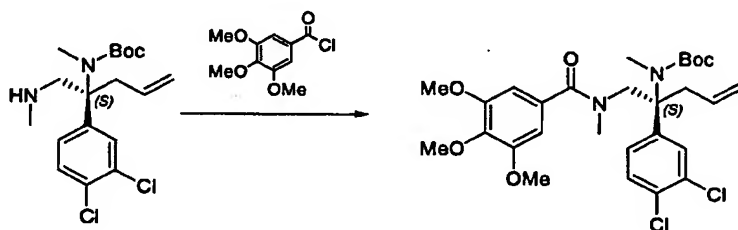
[0889] 実施例26(k)と同様に、[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-2-(S)- (3, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-カルバモイル-4-フェニルピペリジン-1'-イル)ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル136mgを用いて、80mg(56.2%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0890]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.25-1.37 (1H, m), 1.60-1.82 (1H, m), 1.95-2.13 (3H, m), 2.58-3.13 (9H, m), 3.21 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.45-3.58 (1H, m), 4.05-4.57 (3H, m), 6.90-7.50 (11H, m), 7.58-7.70 (2H, m), 9.95 (1H, br).

[0891] 実施例65(a)

[1-(3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)- (3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチルの合成

[0892] [化213]



[0893] 実施例26(d)で合成した[1-メチルアミノ-2-(S)- (3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル500mgを酢酸エチル5mLに溶解し、氷冷下炭酸水素ナトリウム225mg、水2.5mLを加え、次いで、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロライド309mgを加え、同温にて30分撹拌した。反応液に飽和重

曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=7:1~4:1~2:1~1:1)で精製し、715mg (93.8%)の標題化合物を得た。

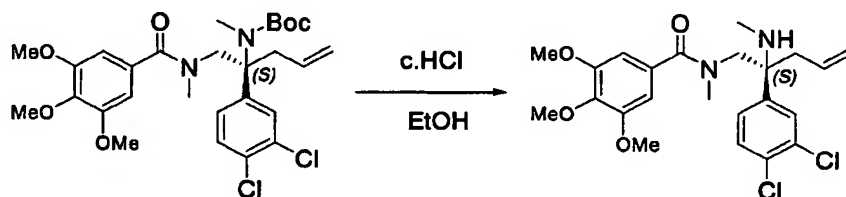
[0894] MS (FAB)  $m/z$  567 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.22 (9H, s), 2.65–2.80 (4H, m), 2.95–3.05 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.88 (6H, s), 4.20–4.48 (2H, m), 4.97–5.10 (2H, m), 5.80–5.94 (1H, m), 6.60 (2H, s), 7.10–7.18 (1H, m), 7.34–7.44 (2H, m).

[0895] 実施例65(b)

N-[2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルアミノ)-4-ペンテン-1'-イル]-3,4,5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミドの合成

[0896] [化214]



[0897] 実施例29(a)と同様に、[1-(3,4,5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル 232mgを用いて、171mg(89.5%)の標題化合物を得た。

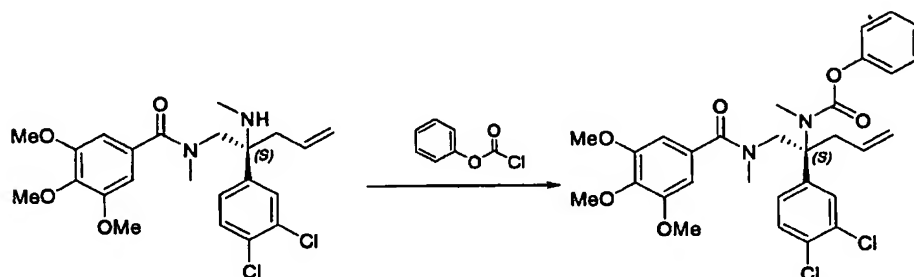
[0898] MS (FAB)  $m/z$  467 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.71 (1H, br), 2.28 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.68–2.82 (2H, m), 3.68 (1H, d, J = 14.5 Hz), 3.83 (3H, s), 3.84 (6H, s), 3.80–3.90 (1H, m), 5.18–5.28 (2H, m), 5.77–5.90 (1H, m), 6.37 (2H, s), 7.40–7.48 (2H, m), 7.75–7.82 (1H, m).

[0899] 実施例65(c)

[1-(3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニルの合成

[0900] [化215]



[0901] 実施例51(a)と同様に、N-[2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテン-1'-イル]-3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド171mg、及びクロロギ酸フェニル174mgを用い、170mg(78. 2%)の標題化合物を得た。

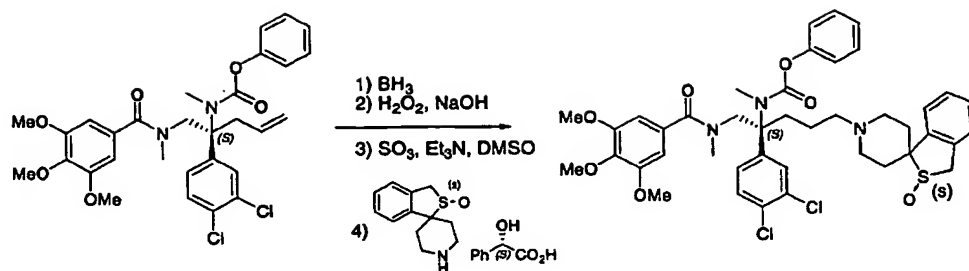
[0902] MS (FAB)  $m/z$  587 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.80-2.98 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.28-3.40 (1H, m), 3.77 (6H, s), 3.86 (3H, s), 3.95-4.09 (1H, m), 4.68-4.82 (1H, m), 5.05-5.17 (2H, m), 5.70-5.88 (1H, m), 6.61 (2H, s), 6.87-7.03 (1H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.22-7.33 (4H, m), 7.43-7.52 (2H, m).

[0903] 実施例65(d)

{1-(3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸フェニルの合成

[0904] [化216]



[0905] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル170mgを用い、[1-(3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル77mgを得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル77mgを用いて、[1-(3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル87mgを得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-ペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸フェニル87mgを用いて、70mg(29.8%、4工程)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0906] MS (FAB)  $m/z$  808 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.27-1.30 (1H, m), 1.51-1.60 (1H, m), 1.65-1.82 (1H, m), 1.87-2.12 (2H, m), 2.25-2.47 (7H, m), 2.80-3.00 (5H, m), 3.26 (3H, s), 3.81 (6H, s), 3.86 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.07-4.17 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.36-4.58 (1H, m), 6.64 (2H, s), 6.85-7.05 (2H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.21-7.35 (7H, m), 7.43-7.48 (2H, m).

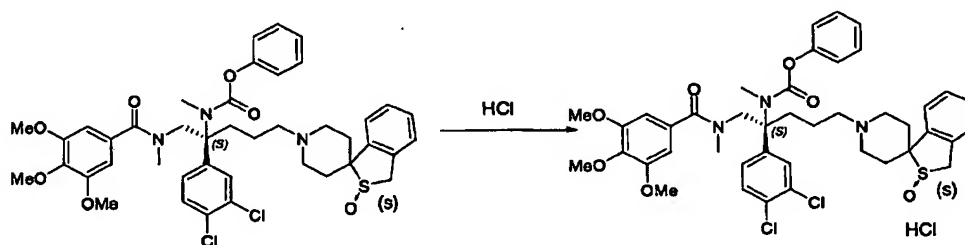
[0907] 実施例65(e)

{1-(3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル



)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-  
-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸フェニル塩酸塩(化合物番号589)の合  
成

[0908] [化217]



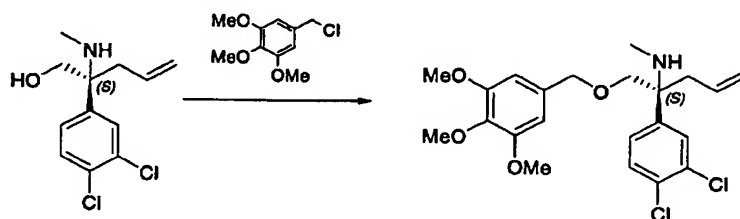
[0909] 実施例26(k)と同様に、{1-(3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド)-2-(S)-  
(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-  
ピペリジン)-1'-イル]}ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸フェニル70  
mgを用いて、50mg(68.4%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0910]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.80-2.00 (2H, m),  
2.13-2.27 (2H, m), 2.32-2.48 (2H, m), 2.58-2.97 (3H, m), 3.01-3.20 (4H, m), 3.28-3.42 (6H, m), 3.54-3.72 (4H, m), 3.81 (6H, s), 4.06 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.12-4.60 (2H, m), 4.65 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.73 (2H, s), 6.90-7.85 (12H, m), 10.58 (1H, br).

[0911] 実施例66(a)

1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(N-  
メチルアミノ)-4-ペンテンの合成

[0912] [化218]



[0913] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム1.5gの無水N, N-ジメチルホルムアミド50m

L懸濁液中に、氷冷下、2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-メチルアミノ-4-ペンテン-1-オール 8.5gの無水N, N-ジメチルホルムアミド50mL溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。3, 4, 5-トリメトキシベンジルクロライド7.8gの無水N, N-ジメチルホルムアミド30mL溶液を氷冷下加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ込み、エーテルで抽出し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1→酢酸エチル)で精製し、11.8g(81.8%)の標題化合物を得た。

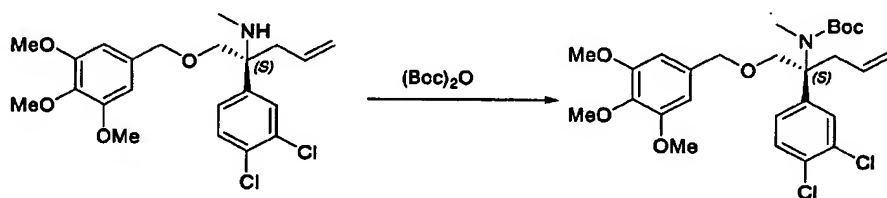
[0914] MS (FAB)  $m/z$  440 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.58 (1H, br), 2.17 (3H, s), 2.45-2.62 (2H, m), 3.59 (1H, d, J = 17.0 Hz), 3.61 (1H, d, J = 17.0 Hz), 3.83 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.43 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.46 (1H, d, J = 18.0 Hz), 5.01-5.09 (2H, m), 5.53-5.66 (1H, m), 6.47 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[0915] 実施例66(b)

[1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチルの合成

[0916] [化219]



[0917] 実施例26(a)と同様に、1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(N-メチルアミノ)-4-ペンテン11.8gを用いて、9.98g(69.2%)の標題化合物を得た。

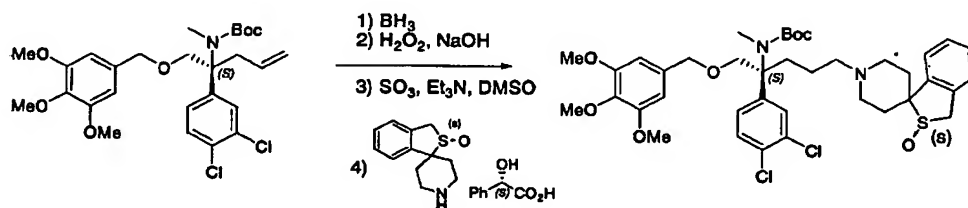
[0918] MS (FAB)  $m/z$  540 ((M+H)<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.18 (9H, brs), 2.78 (1H, dd,  $J = 7.0, 13.0$  Hz), 3.10 (3H, s), 3.16 (1H, dd,  $J = 7.0, 13.0$  Hz), 3.72–3.87 (2H, m), 3.80 (6H, s), 3.83 (3H, s), 4.33 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.38 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 5.07–5.15 (2H, m), 5.63–5.76 (1H, m), 6.35 (2H, s), 7.09 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.32–7.37 (2H, m).

[0919] 実施例66(c)

{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸tert-ブチルの合成

[0920] [化220]



[0921] 実施例51(b)と同様に、[1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル 2.17gを用い、[1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシーペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル 1.25g (56.0%)を得た。次いで、実施例51(c)と同様に、[1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシーペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル 1.25gを用いて、[1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル 1.0g (78.1%)を得た。次いで、実施例51(d)と同様に、[1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキソペンタン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル 1.0gを用いて、1.62g (>100%)の標題化合物を得た。

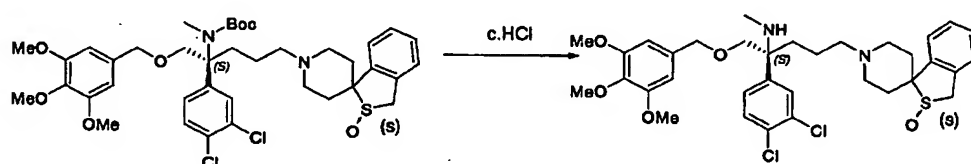
[0922] MS (FAB)  $m/z$  761 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.90 (9H, brs), 1.60–1.72 (4H, m), 1.92–2.08 (2H, m), 2.30–2.50 (6H, m), 2.82–2.90 (1H, m), 2.95–3.02 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.81 (6H, s), 3.82 (3H, s), 3.83–3.90 (2H, m), 4.01 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.33 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.35–4.38 (2H, m), 6.37 (2H, s), 7.10 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.25–7.37 (6H, m).

[0923] 実施例66(d)

1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(N-メチルアミノ)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタンの合成

[0924] [化221]



[0925] 実施例26(i)と同様に{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}メチルカルバミン酸tert-ブチル1.62gを用い, 1.14g(95.7%)の標記化合物を得た。

[0926] MS (FAB)  $m/z$  661 ((M+H)<sup>+</sup>)

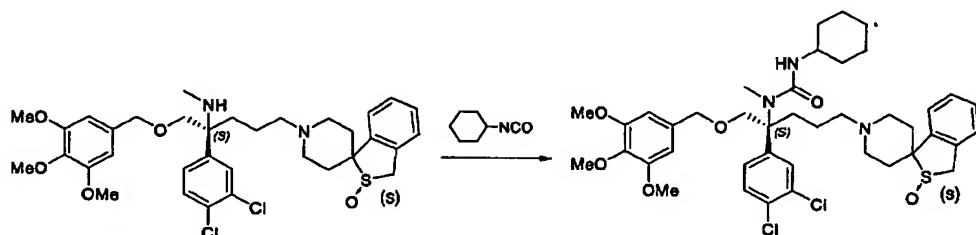
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.32–1.83 (6H, m), 1.90–2.02 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.27–2.46 (6H, m), 2.76–2.98 (2H, m), 3.59–3.69 (2H, m), 3.83 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.00 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.32 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.44 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.48 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 6.46 (2H, s), 7.24–7.36 (5H, m), 7.39 (1H, d,  $J$

= 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[0927] 実施例66(e)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-シクロヘキシル-1-メチルウレアの合成

[0928] [化222]



[0929] 実施例48(a)と同様に、1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(N-メチルアミノ)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン50mg、及びイソシアン酸シクロヘキシル50  $\mu$ Lを用い、55mg(92.5%)の標題化合物を得た。

[0930] MS (FAB)  $m/z$  786 ((M+H)<sup>+</sup>)

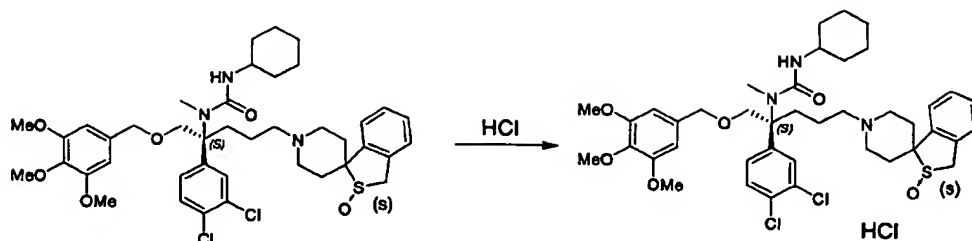
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.78-0.94 (2H, m), 1.02-1.44 (4H, m), 1.47-1.78 (5H, m), 1.88-2.12 (3H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 2.28-2.45 (6H, m), 2.78-2.86 (1H, m), 2.90-2.98 (4H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.82 (6H, s), 3.82 (3H, s), 3.94-4.04 (3H, m), 4.30-4.44 (3H, m), 4.58 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.39 (2H, s), 7.17 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.27-7.35 (4H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[0931] 実施例66(f)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-シクロヘキシル-1-メチルウレア塩酸塩(化合物番号599

)の合成

[0932] [化223]



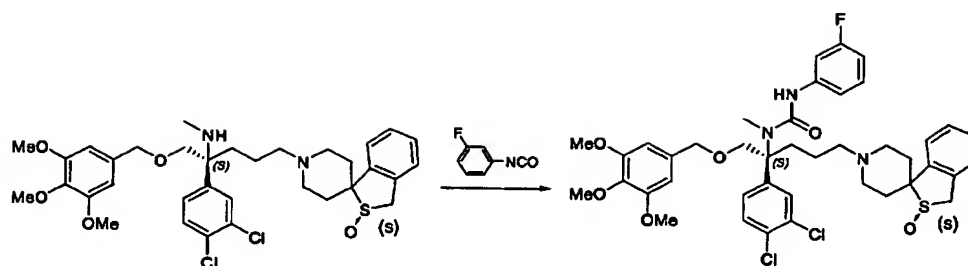
[0933] 実施例26(k)と同様に、1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-シクロヘキシル-1-メチルウレア 5mgを用い、45mg(78.1%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0934]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.98–1.32 (7H, m), 1.47–1.80 (7H, m), 1.92–2.02 (1H, m), 2.08–2.42 (4H, m), 2.81–2.93 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.02–3.40 (5H, m), 3.60 (3H, s), 3.71 (6H, s), 3.84 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 3.96 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.09 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.32–4.42 (2H, m), 4.66 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.00–6.10 (1H, m), 6.45 (2H, s), 7.24 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.30–7.50 (5H, m), 7.53 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 10.78 (1H, br).

[0935] 実施例67(a)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチルウレアの合成

[0936] [化224]



[0937] 実施例48(a)と同様に、1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(N-メチルアミノ)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン 50mg、及びイソシアン酸3-フルオロフェニル50  $\mu$ Lを用い、50mg(82.8%)の標題化合物を得た。

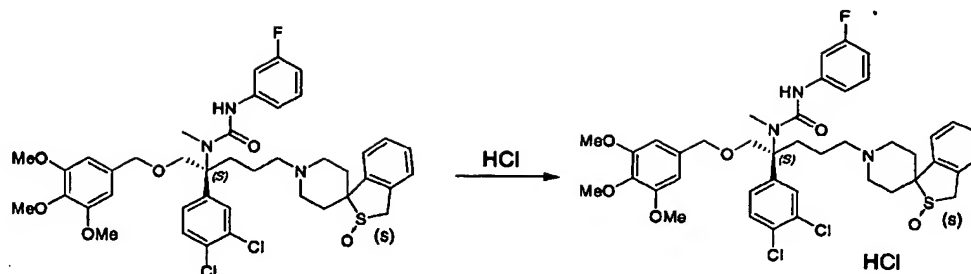
[0938] MS (FAB)  $m/z$  798 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.20-1.42 (2H, m), 1.52-1.62 (1H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.25-2.44 (6H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.78 (6H, s), 3.83 (3H, s), 3.99 (1H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 4.00 (1H, d,  $J$  = 17.0 Hz), 4.08-4.17 (1H, m), 4.32 (1H, d,  $J$  = 17.0 Hz), 4.52 (2H, s), 6.47 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J$  = 1.5, 8.0 Hz), 6.59 (1H, dt,  $J$  = 1.5, 8.0 Hz), 6.92 (1H, dt,  $J$  = 1.5, 8.0 Hz), 6.99-7.06 (1H, m), 7.20 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 8.5 Hz), 7.24-7.36 (5H, m), 7.46 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.49-7.51 (1H, m).

[0939] 実施例67(b)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチルウレア塩酸塩(化合物番号615)の合成

[0940] [化225]



[0941] 実施例26(k)と同様に、1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチルウレア50mgを用い、40mg(76. 5%)の標題化合物を白色粉末として得た。

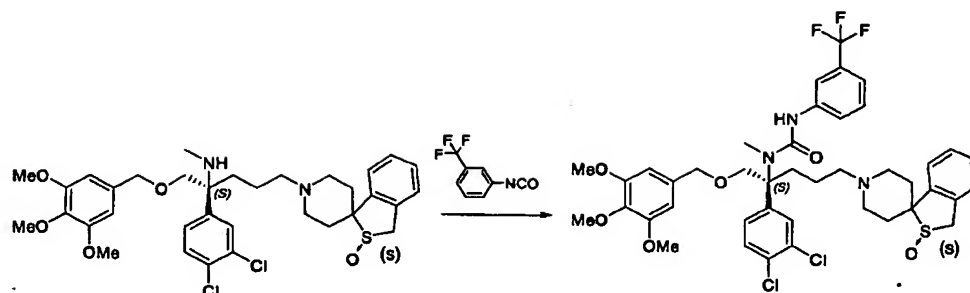
[0942]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1. 62-1. 87 (2H, m), 1. 93-2. 02 (1H, m), 2. 17-2. 48 (4H, m), 2. 77-2. 89 (1H, m), 3. 00-3. 24 (7H, m), 3. 50-3. 67 (5H, m), 3. 70 (6H, s), 3. 92 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4. 05 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4. 09 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4. 38 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4. 42 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4. 66 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6. 46 (2H, s), 6. 66-6. 76 (1H, m), 7. 11-7. 45 (8H, m), 7. 52-7. 61 (2H, m), 8. 73 (1H, s), 10. 62 (1H, br).

[0943] 実施例68(a)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルウレアの合成



[0944] [化226]



[0945] 実施例48(a)と同様に、1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(N-メチルアミノ)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン 50mg、及びイソシアン酸 3-トリフルオロメチルフェニル 50  $\mu$ Lを用い、60mg (93.5%)の標題化合物を得た。

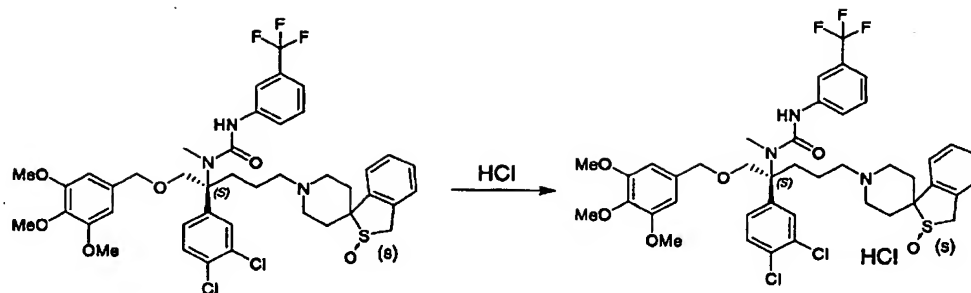
[0946] MS (FAB)  $m/z$  848 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.20-1.42 (2H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.23-2.44 (7H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.78 (6H, s), 3.83 (3H, s), 3.97-4.03 (2H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 4.32 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.54 (2H, s), 6.47 (2H, s), 6.98-7.02 (1H, m), 7.12-7.23 (3H, m), 7.24-7.36 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (1H, br).

[0947] 実施例68(b)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルウレア塩酸塩(化合物番号616)の合成

[0948] [化227]



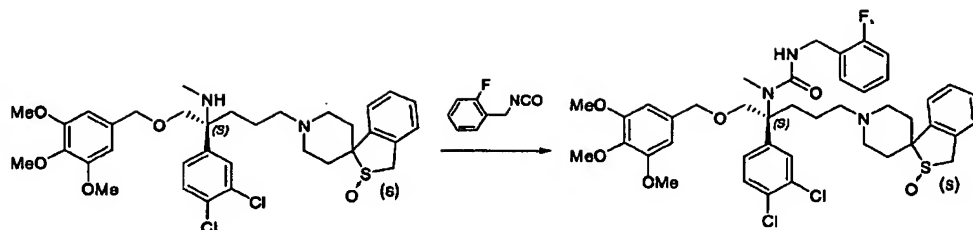
[0949] 実施例26(k)と同様に、1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルウレア60mgを用い、53mg(84.7%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0950]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.63-1.87 (2H, m), 1.97 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 2.18-2.47 (4H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.03-3.25 (7H, m), 3.50-3.58 (6H, m), 3.70 (6H, s), 3.93 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.06 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.09 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.38 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.43 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.66 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.46 (2H, s), 7.24 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.28-7.46 (5H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.82 (1H, s), 8.87 (1H, s), 10.60 (1H, br).

[0951] 実施例69(a)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-(2-フルオロベンジル)-1-メチルウレアの合成

[0952] [化228]



[0953] 実施例48(a)と同様に、1-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(N-メチルアミノ)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン-(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン50mg、及びイソシアン酸2-フルオロベンジル50  $\mu$ Lを用い、50mg(81.4%)の標題化合物を得た。

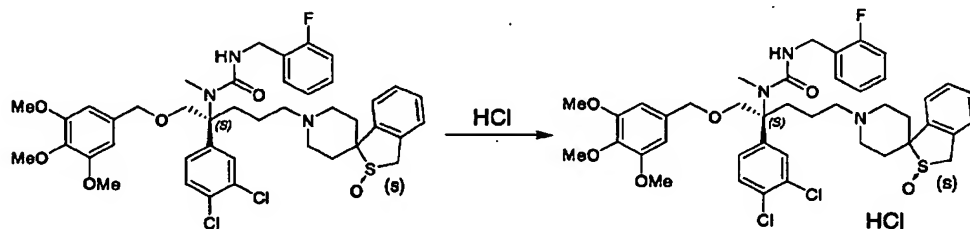
[0954] MS (FAB)  $m/z$  812 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.30-1.40 (2H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 1.88-2.10 (2H, m), 2.14-2.45 (7H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 2.88-2.94 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.80 (6H, s), 3.82 (3H, s), 3.84-4.04 (3H, m), 4.21-4.39 (5H, m), 5.13 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.37 (2H, s), 6.93-7.06 (2H, m), 7.09-7.24 (3H, m), 7.25-7.38 (6H, m).

[0955] 実施例69(b)

1-{1-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-(2-フルオロベンジル)-1-メチルウレア塩酸塩(化合物番号617)の合成

[0956] [化229]



[0957] 実施例26(k)と同様に、1-{1-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3

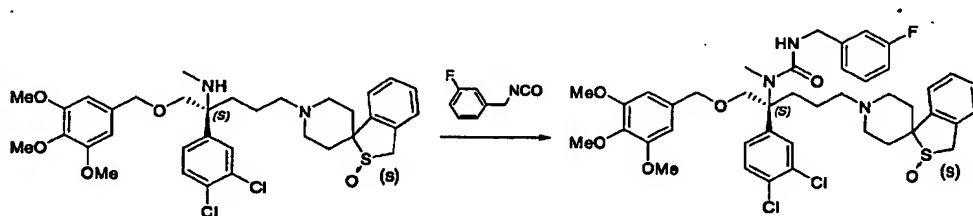
, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-(2-フルオロベンジル)-1-メチルウレア50mgを用い、40mg(76.6%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0958]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.59 (1H, br), 1.78 (1H, br), 1.96 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 2.10–2.28 (2H, m), 2.32–2.46 (2H, m), 2.82–2.92 (1H, m), 2.98–3.28 (7H, m), 3.44–3.53 (6H, m), 3.71 (6H, s), 3.85 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 3.97 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.10 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.17–4.22 (2H, m), 4.35 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.39 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.67 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.45 (2H, s), 7.03–7.13 (3H, m), 7.20–7.55 (8H, m), 10.79 (1H, br).

[0959] 実施例70(a)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-(3-フルオロベンジル)-1-メチルウレアの合成

[0960] [化230]



[0961] 実施例48(a)と同様に、1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(N-メチルアミノ)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン50mg、及びイソシアン酸3-フルオロベンジル50  $\mu\text{L}$ を用い、60mg(97.6%)の標題化合物を得た。

[0962] MS (FAB)  $m/z$  812 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )

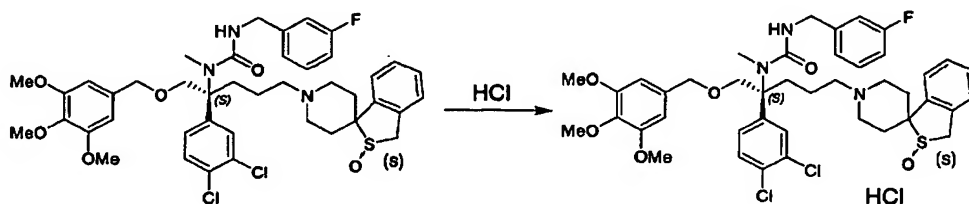
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.34–1.43 (2H, m), 1.57

(1H, dd,  $J = 2.0, 15.0$  Hz), 1.78 (1H, br), 1.90–2.00 (1H, m), 2.02–2.12 (1H, m), 2.17–2.46 (7H, m), 2.77–2.84 (1H, m), 2.90–2.97 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.80 (6H, s), 3.82 (3H, s), 3.95–4.04 (3H, m), 4.23 (1H, dq,  $J = 5.5, 15.0$  Hz), 4.33 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 4.37 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.40 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 5.12 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 6.37 (2H, s), 6.76–6.93 (3H, m), 7.15 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.18–7.37 (6H, m), 7.39 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

[0963] 実施例70(b)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-(3-フルオロベンジル)-1-メチルウレア塩酸塩(化合物番号618)の合成

[0964] [化231]



[0965] 実施例26(k)と同様に、1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-(3-フルオロベンジル)-1-メチルウレア60mgを用い、50mg(80.0%)の標題化合物を白色粉末として得た。

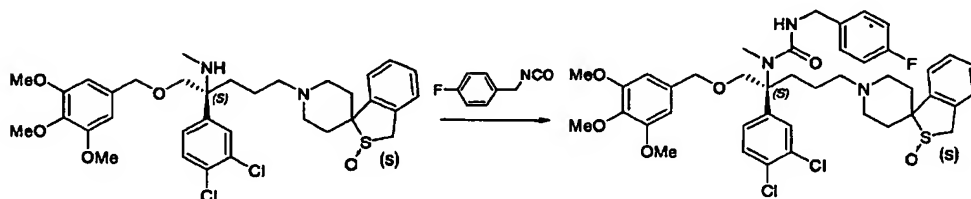
[0966]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.57 (1H, br), 1.77 (1H, br), 1.96 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz), 2.10–2.46 (4H, m), 2.74–2.87 (1H, m), 2.98–3.20 (7H, m), 3.45–3.63 (6H, m), 3.71 (6H, s), 3.86 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 3.97 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.05–4.23 (3H, m), 4.35 (1H, d,  $J$

= 12.0 Hz), 4.39 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.67 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.45 (2H, s), 6.93–7.05 (3H, m), 7.10–7.18 (1H, m), 7.23–7.48 (6H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 10.51 (1H, br).

[0967] 実施例71(a)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)-オキシド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン-2-イル}-3-(4-フルオロベンジル)-1-メチルウレアの合成

[0968] [化232]



[0969] 実施例48(a)と同様に、1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(N-メチルアミノ)-5-[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)-オキサイド-1(3H), 4'-ピペリジン)-1'-イル]ペンタン50mg、及びイソシアン酸4-フルオロベンジル50  $\mu$ Lを用い、55mg(89.5%)の標題化合物を得た。

[0970] MS (FAB)  $m/z$  812 ((M+H)<sup>+</sup>)

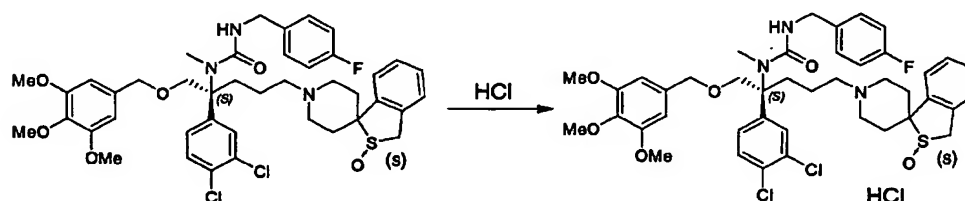
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.32–1.43 (2H, m), 1.53–1.60 (1H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.17–2.45 (7H, m), 2.75–2.83 (1H, m), 2.90–2.97 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.80 (6H, s), 3.83 (3H, s), 3.93–4.04 (3H, m), 4.11–4.25 (2H, m), 4.33 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.38 (2H, s), 5.03 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.36 (2H, s), 6.90–6.96 (2H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.25–7.36 (5H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[0971] 実施例71(b)

1-{1-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-

−[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)−オキシド−1(3H), 4′−ピペリジン)−1′−イル]  
ペンタン−2−イル}−3−(4−フルオロベンジル)−1−メチルウレア塩酸塩(化合物番号  
621)の合成

[0972] [化233]



[0973] 実施例26(k)と同様に、1−{1−(3, 4, 5−トリメトキシベンジルオキシ)−2−(S)−(3, 4−ジクロロフェニル)−5−[スピロ(ベンゾ(c)チオフェン(2S)−オキシド−1(3H), 4′−ピペリジン)−1′−イル]ペンタン−2−イル}−3−(4−フルオロベンジル)−1−メチルウレア55mgを用い、40mg(69.6%)の標題化合物を白色粉末として得た。

[0974]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.52–1.65 (1H, m), 1.73–1.86 (1H, m), 1.92–2.00 (1H, m), 2.12–2.28 (2H, m), 2.34–2.47 (2H, m), 2.83–2.97 (1H, m), 2.99–3.18 (6H, m), 3.45–3.64 (7H, m), 3.71 (6H, s), 3.85 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 3.98 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.06–4.16 (3H, m), 4.34 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.39 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.66 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz), 6.44 (2H, s), 7.04–7.13 (3H, m), 7.17–7.27 (3H, m), 7.31–7.45 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 10.91 (1H, br).

[0975] 前記の製造方法により得られた更に別の本発明の化合物又はその塩を表1に示す。

[0976] [表1]

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	スピロ 立体	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	n <sup>1</sup>	n <sup>2</sup>	種	4置換基	性状
47	Propionyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
48	Methyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
49	isobutyryl	2,2-Diphenylethyl	-NHOOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
50	iso-Butyryl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
51	iso-Butyryl	2,2-Diphenylethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
52	iso-Butyryl	Diphenylmethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
53	iso-Butyryl	2,2-Diphenylethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
54	Difluoroacetyl	2,2-Diphenylethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
55	Benzyl	H	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	Free	racemic	アモルファス
56	Acetyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
57	Acetyl	2,2-Diphenylethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
58	4-Cyanophenyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
59	4-Cyanobenzyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
60	3,4,5-Trimethoxyphenyl/acetyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	NHAc	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
61	3,4,5-Trimethoxybenzyl	1-Methyl-1H-indol-3-yl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
62	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Oxo-4H-chromen-2-yl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
63	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Benzofuranyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
64	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Benzothienyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
65	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
66	3,4,5-Trimethoxybenzyl	H	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
67	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	NHAc	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	Free	racemic	アモルファス
68	3,4,5-Trimethoxybenzyl	H	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	Free	racemic	アモルファス
69	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	Free	racemic	アモルファス
70	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Propyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
71	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
72	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxybenzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
73	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopropyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
74	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclobutyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
75	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス



76	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethoxycarbonylmethyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
77	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	HCl	racemic	アモルファス
78	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethoxymethyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
79	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methansulphonyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	Free	racemic	アモルファス
80	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenylthiomethyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
81	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
82	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
83	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
84	3,4,5-Trimethoxybenzyl	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	Free	racemic	アモルファス
85	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2,2-Dimethylpropyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
86	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
87	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxybenzyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
88	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
89	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
90	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
91	3,4,5-Trimethoxybenzyl	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	Free	racemic	アモルファス
92	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzylaminomethyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	racemic	アモルファス
93	3,4,5-Trimethoxybenzyl	1-Pipidyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
94	3,4,5-Trimethoxybenzyl	1-Pyrrolidyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
95	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenylaminomethyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
96	3,4,5-Trimethoxybenzyl	H	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	2HCl	S	アモルファス
97	3,4,5-Trimethoxybenzyl	H	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	2HCl	R	アモルファス
98	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
99	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
100	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,2-Diphenylethyl	-NHCOCCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
101	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,2-Diphenylethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
102	3,3,3-Trifluoropropionyl	Diphenylmethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
103	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,2-Diphenylethyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
104	2-Chlorobenzylaminocarbonyl	H	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	0	2HCl	R	アモルファス
105	2-Chloro-2-difluoroacetyl	2,2-Diphenylethyl	-SOOCCH <sub>3</sub>	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
106	Thiophene-2-carbonyl	Cyclopentyl	-SOOCCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
107	Pyridin-2-carbonyl	Cyclopentyl	-SOOCCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
108	Phenylacetyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス

109	Phenoxycarbonyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
110	Cyclohexylcarbonyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
111	Benzyl	Ethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
112	Benzyl	Ethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
113	Benzyl	iso-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
114	Benzyl	iso-Propyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
115	Benzoyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
116	4-Methoxybenzoyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
117	3,5-Dimethoxybenzoyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
118	3,5-Bis(trifluoromethyl)benzoyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
119	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
120	3,4,5-Trimethoxybenzyl	H	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
121	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
122	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
123	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	NHAc	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
124	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
125	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
126	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Propyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
127	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
128	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopropyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
129	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
130	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
131	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	-O-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
132	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	NHCOCH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
133	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	-COCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
134	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	CONH <sub>2</sub>	H		H	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
135	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
136	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Butyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
137	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
138	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	-COCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
139	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Propyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
140	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
141	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Propyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス

142	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
143	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl/methyl		-NOOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
144	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
145	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl		-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
146	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
147	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
148	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
149	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Indanyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
150	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recento	アモルファス
151	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
152	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
153	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
154	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
155	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Propyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
156	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NH	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
157	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
158	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Propyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
159	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
160	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Tetrahydro-2H-pyranyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
161	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Chlorophenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
162	2-Methoxybenzyl	Cyclopentyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	エステル結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
163	Acetyl	Diphenylmethyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NH	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
164	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
165	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
166	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
167	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
168	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
169	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
170	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
171	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
172	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Chlorophenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
173	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Chlorophenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス
174	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Methoxy-5-trifluoromethylphenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recento	アモルファス

175	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,5-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
176	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Methoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
177	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Fluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
178	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Trifluoromethylphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
179	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,5-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
180	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Fluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
181	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Chloro-3,5-dimethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
182	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
183	3,4,5-Trimethoxybenzyl	1-Naphthyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
184	3,4,5-Trimethoxybenzyl	8-Tetrahydronaphthyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
185	3,4,5-Trimethoxybenzyl	1-Naphthyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
186	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Dicyclohexylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
187	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
188	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
189	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Hexyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
190	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
191	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
192	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Tolyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
193	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Chlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
194	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Methoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
195	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Chlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
196	3,4,5-Trimethoxybenzyl	tert-Butyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
197	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Fluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
198	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Fluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
199	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Fluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
200	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
201	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Trifluoromethylphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
202	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Methoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
203	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Tolyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
204	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Phenylphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
205	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Trifluoromethylphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
206	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Trifluoromethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス
207	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2,3-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NOCH <sub>3</sub>	7-メトキシ	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racem	アモルファス

208	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,4-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
209	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,5-Difluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
210	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,6-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
211	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Trifluoromethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
212	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Trifluoromethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
213	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Methoxy-5-trifluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
214	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Trifluoromethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
215	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Methoxy-5-trifluoromethylphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
216	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,5-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
217	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Tolyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
218	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Methoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
219	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclohexyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
220	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclohexyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7-Ep/7Ts
221	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Methoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7-Ep/7Ts
222	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7-Ep/7Ts
223	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Fluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7-Ep/7Ts
224	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,5-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7-Ep/7Ts
225	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Methoxy-5-trifluoromethylphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
226	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Fluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
227	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,5-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
228	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Trifluoromethylphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
229	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Tolyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
230	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
231	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Chlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
232	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,5-Difluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
233	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,5-Dimethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
234	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,5-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-Ep/7Ts
235	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,3-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
236	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,3-Dichlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
237	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,5-Dichlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
238	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,5-Dichlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
239	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,6-Dichloro-3-methylphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts
240	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chloro-5-methylphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	7,8-結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-Ep/7Ts

241	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,3,5-Trichlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
242	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chloro-5-methoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
243	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chloro-3-methoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
244	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chloro-3,5-dimethyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
245	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chloro-3-fluoro-5-methoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
246	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chloro-3-fluoro-5-methoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
247	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-(Dimethylamino)phenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
248	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorophenyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
249	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorophenyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
250	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	R	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7モル77S
251	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorophenyl	-SCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7モル77S
252	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorophenyl	-NHC(=O)CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7モル77S
253	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	R	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
254	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorophenyl	-NHC(=O)CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
255	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
256	Trifluoroacetyl	Benzyl	-NHC(=O)CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	0	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
257	Methyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S
258	Methyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
259	Benzyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recanto	7モル77S
260	Benzoyl	tert-Butyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S
261	Acetyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S
262	4-Cyanobenzyl	tert-Butyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S
263	4-Cyanobenzyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S
264	3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7モル77S
265	3,4,5-Trimethoxybenzyl	8H-Fluoren-9-yl-methyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S
266	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7モル77S
267	3,4,5-Trimethoxybenzyl	tert-Butyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S
268	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S
269	3,4,5-Trimethoxybenzyl	tert-Butyl	CONH <sub>2</sub>	H	H	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S
270	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Pentyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S
271	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recanto	7モル77S
272	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	recanto	7モル77S
273	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Propyl	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	0	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	recanto	7モル77S

274	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Allyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	7E/N77S
275	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexylmethyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	7E/N77S
276	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Propyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	7E/N77S
277	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexylmethyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	7E/N77S
278	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	7E/N77S
279	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	7E/N77S
280	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
281	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Butyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
282	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl		-HCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
283	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Nitrophenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
284	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Nitrobenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
285	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Methylbenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
286	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Nitrobenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
287	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Methoxybenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
288	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Methylbenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
289	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Chlorobenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
290	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Methylbenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
291	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Chlorophenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
292	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Chlorobenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
293	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Bromobenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S
294	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/N77S
295	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E/N77S
296	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Chlorobenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E/N77S
297	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Methylbenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E/N77S
298	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Methylbenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E/N77S
299	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Methoxybenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E/N77S
300	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3-Chlorobenzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E/N77S
301	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/N77S
302	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/N77S
303	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	tert-Butyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	7E/N77S
304	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	7E/N77S
305	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	tert-Butyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	7E/N77S
306	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7E/N77S

307	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	tert-Butyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
308	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
309	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	tert-Butyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NH	O	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
310	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
311	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclopentyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
312	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Chlorobenzyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
313	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
314	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Phenyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
315	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
316	Trifluoroacetyl	Diphenylmethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
317	Trifluoroacetyl	Diphenylmethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
318	Trifluoroacetyl	Diphenylmethyl	-COOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
319	Trifluoroacetyl	Diphenylmethyl	-COOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
320	Trifluoroacetyl	Diphenylmethyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
321	Trifluoroacetyl	Diphenylmethyl	NHAc	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
322	Trifluoroacetyl	Diphenylmethyl	-OCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
323	Trifluoroacetyl	9H-Fluoren-9-yl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
324	Trifluoroacetyl	1-(1-Phenyl)cyclopentyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
325	Trifluoroacetyl	Cyclopentyl(phenyl)methyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
326	Trifluoroacetyl	9H-Xanthen-9-yl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
327	Trifluoroacetyl	Dicyclohexylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
328	Trifluoroacetyl	Bis(4-chlorophenyl)methyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
329	Trifluoroacetyl	Bis(4-methoxyphenyl)methyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
330	Trifluoroacetyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
331	Trifluoroacetyl	Benzyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
332	Trifluoroacetyl	2-Chlorobenzyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
333	Trifluoroacetyl	2-Methylbenzyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
334	Trifluoroacetyl	2-Fluorobenzyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
335	Trifluoroacetyl	4-Chlorobenzyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
336	Trifluoroacetyl	2-Trifluoromethylbenzyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
337	Trifluoroacetyl	3-Chlorophenyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
338	Trifluoroacetyl	Phenoxy	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
339	Propionyl	2-Phenethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
		Diphenylmethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス



340	Propionyl	1-(1-Phenyl)cyclopentyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
341	Propionyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
342	Phaloyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
343	Methyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
344	Methyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
345	Methyl	Diphenylmethyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
346	Methyl	(S)-1-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NH	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
347	Methansulphonyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
348	iso-Butyryl	Diphenylmethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
349	iso-Butyryl	1-(1-Phenyl)cyclopentyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
350	H	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	R	アモルファス
351	H	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	S	アモルファス
352	H	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
353	H	Cyclopentyl(phenyl)methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
354	H	1-(1-Phenyl)cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	S	アモルファス
355	H	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	S	アモルファス
356	H	n-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
357	H	2-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
358	H	1-Phenethyl(SorR)	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	S	アモルファス
359	H	1-Phenethyl(SorR)	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	S	アモルファス
360	Ethoxycarbonylmethyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	S	アモルファス
361	Diphenylmethylcarbamoyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
362	Difluoroacetyl	1-Phenylcyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
363	Chloroacetyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
364	Carbamoyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
365	Carbamoyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
366	Benzyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	residual	アモルファス
367	Acetyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
368	Acetyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
369	Acetyl	Diphenylmethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
370	Acetyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
371	Acetyl	Diphenylamino	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NH	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
372	Acetyl	2-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス

373	Acetyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
374	Acetyl	n-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
375	Acetyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
376	Acetyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
377	4-Hydroxy-3,5-Dimethoxybenzyl	(S)-1-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
378	4-Cyanobenzyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
379	4,4,4-Trifluorobutyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
380	4,4,4-Trifluorobutyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
381	3,5-Dimethoxybenzyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
382	3,5-Dimethoxybenzyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
383	3,5-Dimethoxybenzyl	(S)-1-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
384	3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
385	3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
386	3,4-Dimethoxybenzyl	(S)-1-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
387	3,4,5-Trimethoxybenzyl	1-Naphthyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
388	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
389	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
390	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Propyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
391	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Propyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
392	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
393	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
394	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
395	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemio	アモルファス
396	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Trifluoromethylphenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
397	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
398	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemio	アモルファス
399	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
400	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
401	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
402	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
403	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
404	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
405	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Phenethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス

406	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemab	7E1J77Z
407	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	9H-Fluoren-9-yl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemab	7E1J77Z
408	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
409	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E1J77Z
410	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	1-Naphthylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
411	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	9H-Fluoren-9-yl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
412	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
413	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Tetrahydronaphthyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
414	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(R)-1-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
415	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(S)-1-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
416	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclopentyl(phenyl)methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
417	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	1-(1-Phenyl)cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
418	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Bis(4-chlorophenyl)methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
419	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	9H-Xanthen-9-yl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
420	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	1,1-Diphenylethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
421	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Chlorophenyl(phenyl)methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
422	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclohexyl(phenyl)methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
423	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		R	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E1J77Z
424	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E1J77Z
425	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		R	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
426	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
427	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
428	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	1-Naphthylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemab	7E1J77Z
429	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
430	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(R)-1-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E1J77Z
431	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(S)-1-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E1J77Z
432	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Bis(4-methoxyphenyl)methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
433	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	1-(1-Phenyl)cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E1J77Z
434	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(4-Dimethylanilino)phenyl(methyl)	-SOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
435	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Diphenylmethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
436	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(S)-1-Indanyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
437	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(S)-1-Indanyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E1J77Z
438	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(S)-1-Indanyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7E1J77Z

439	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(S)-1-Indanyl	-SOCH <sub>3</sub> -		R	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
440	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(S)-1-Indanyl	-HCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
441	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	(S)-1-Indanyl	-SCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
442	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
443	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
444	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclohexyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
445	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclopentyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
446	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
447	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,4-Dichlorophenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
448	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,4-Dichlorophenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
449	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	n-Propyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
450	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
451	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
452	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	n-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
453	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	iso-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
454	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	tert-Butyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
455	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	n-Octyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
456	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclohexyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
457	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
458	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Trifluoromethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
459	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzoyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
460	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Bromobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
461	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Fluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
462	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Methylbenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
463	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Methoxybenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
464	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Fluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
465	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Methylbenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
466	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Methylbenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
467	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,4-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
468	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,4-Dichlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
469	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Phenylethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
470	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Allyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
471	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Chloromethylcarbonyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス

472	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Chlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
473	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
474	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Fluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
475	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,4-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
476	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,5-Difluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
477	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,6-Difluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
478	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,4-Difluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
479	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,5-Difluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
480	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclohexylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
481	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Pyridylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
482	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Trifluoromethoxybenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
483	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Trifluoromethoxybenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
484	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Trifluorobenzyl	-NHOOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
485	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Trifluoromethoxybenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
486	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,3-Dimethoxybenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
487	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2,4-Dimethoxybenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
488	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,4-Dimethoxybenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
489	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,5-Dimethoxybenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
490	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	H	4-F	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
491	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-モル77s
492	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-モル77s
493	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Methylbenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-モル77s
494	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Fluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-モル77s
495	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3,5-Difluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-モル77s
496	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Trifluoromethoxybenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-モル77s
497	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	3-Trifluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-モル77s
498	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclohexylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-モル77s
499	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7-モル77s
500	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Methylbenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	7-モル77s
501	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	H	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
502	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Bis(trifluoromethyl)phenyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	7-モル77s
503	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Adamantyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-モル77s
504	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	1-Phenethyl	-SOCH <sub>3</sub> -	S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7-モル77s

505	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Adamantyl/methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
506	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	n-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
507	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Ethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
508	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Fluorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
509	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Fluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
510	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Trifluoromethylbenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
511	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclohexylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
512	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
513	3,3,3-Trifluoropropionyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
514	3,3,3-Trifluoropropionyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
515	3,3,3-Trifluoropropionyl	Diphenylmethyl	NHAc	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl		アモルファス
516	3,3,3-Trifluoropropionyl	Diphenylmethyl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
517	3,3,3-Trifluoropropionyl	Diphenylmethyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
518	3,3,3-Trifluoropropionyl	9H-Fluoren-9-yl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
519	3,3,3-Trifluoropropionyl	1-(1-Phenyl)cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
520	3,3,3-Trifluoropropionyl	2-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
521	2-Difluoroacetyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
522	2-Difluoroacetyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
523	2-Chloro-2,2-difluoroacetyl	Diphenylmethyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
524	2-Chloro-2,2-difluoroacetyl	9H-Fluoren-9-yl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
525	2-Chloro-2,2-difluoroacetyl	Cyclopentyl(phenyl)methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
526	2-Chloro-2,2-difluoroacetyl	9H-Xanthen-9-yl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
527	2-Chloro-2,2-difluoroacetyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
528	2-Chloro-2,2-difluoroacetyl	2-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
529	2-Chloro-2,2-difluoroacetyl	1-(1-Phenyl)cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
530	2-Aminoacetyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
531	(2-Chlorophenyl)carbamoyl/for	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
532	3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
533	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
534	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	N,N-Diphenylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
535	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
536	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	N-Methyl-N-phenylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
537	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	1-Piperidyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス

538	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	4-Morpholinyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
539	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	N-Methyl-N-phenylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
540	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	N-Cyclohexyl-N-methylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
541	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	N-Methyl-N-phenylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
542	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	N-Methyl-N-(2-tolyl)amino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
543	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	N-Methyl-N-(2-tolyl)amino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	R	アモルファス
544	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	2-Tetrahydroquinolyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
545	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	N-Methyl-N-2-chlorophenylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	racemic	アモルファス
546	3,3,3-Trifluoropropionyl	Diphenylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
547	3,3,3-Trifluoropropionyl	1-Indolyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
548	3,3,3-Trifluoropropionyl	2-Tetrahydroquinolyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
549	Methyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
550	4-Cyanobenzyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
551	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	0	Free	racemic	アモルファス
552	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	0	Free	racemic	アモルファス
553	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	0	Free	S	アモルファス
554	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	0	Free	R or S	アモルファス
555	3,4,5-Trimethoxybenzyl	H	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	0	Free	racemic	アモルファス
556	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Propyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
557	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
558	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2,2-Dimethylpropyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
559	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
560	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
561	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,4,5-Trimethoxybenzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	単結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
562	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	2	0	Free	racemic	アモルファス
563	3,4,5-Trimethoxybenzyl	H	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	2	0	Free	racemic	アモルファス
564	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2,2-Dimethylpropyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
565	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
566	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Ethyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
567	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	エステル結合	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	racemic	アモルファス
568	Methyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
569	iso-Butyryl	Diphenylmethyl	-NHOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
570	Benzyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス

571	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
572	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Phenyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
573	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Cyclohexyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
574	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
575	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	R	アモルファス
576	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	R	アモルファス
577	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Benzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
579	3,5-Bis(trifluoromethyl)benzoyl	Phenyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
580	3,4,5-Trimethoxybenzyl	tert-Butyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
581	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
582	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	racemic	アモルファス
583	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
584	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
585	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
586	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	tert-Butyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
587	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Phenyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
588	3,4,5-Trimethoxybenzoyl	Phenyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	R	アモルファス
590	3,3,3-Trifluoropropionyl	Benzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
592	3,3,3-Trifluoropropionyl	2-Phenethyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
593	4-Cyanobenzyl	Phenyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
594	3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl	Benzyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
595	3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl	Benzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
596	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Methyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
597	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Propyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
598	3,4,5-Trimethoxybenzyl	1-Naphthyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	Free	racemic	アモルファス
600	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Propyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	racemic	アモルファス
601	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Octyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
602	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	racemic	アモルファス
603	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
604	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
605	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
606	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl		CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
607	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl		-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス



608	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
609	3,4,5-Trimethoxybenzyl	n-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
610	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
611	3,4,5-Trimethoxybenzyl	2-Phenethyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
612	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	NHAc	H			CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
613	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H			CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
614	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Cyclohexyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
619	3,4,5-Trimethoxybenzyl	iso-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
620	3,4,5-Trimethoxybenzyl	tert-Butyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
622	3,4,5-Trimethoxybenzyl	4-Trifluoromethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
623	3,4,5-Trimethoxybenzyl	3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
624	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -				CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
625	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	-OCH <sub>3</sub> -				CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
626	3,4,5-Trimethoxybenzyl	Benzyl	-OCH <sub>3</sub> -				CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
627	3,3,3-Trifluoropropionyl	4-Methylbenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
628	3,3,3-Trifluoropropionyl	4-Chlorobenzyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
629	3,3,3-Trifluoropropionyl	Cyclopentylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
630	3,3,3-Trifluoropropionyl	n-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
631	3,3,3-Trifluoropropionyl	n-Hexyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
632	3,3,3-Trifluoropropionyl	iso-Butyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
635	3,3,3-Trifluoropropionyl	tert-Butyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
641	3,3,3-Trifluoropropionyl	4-Trifluoromethylphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
643	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenoxymethyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結晶	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
644	Trifluoroacetyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
645	3,3,3-Trifluoropropionyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結晶	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
646	3,3,3-Trifluoropropionyl	2-Phenethyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結晶	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
647	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,2-Diphenylethyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結晶	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
648	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
649	3,3,3-Trifluoropropionyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
650	3,3,3-Trifluoropropionyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
651	3,3,3-Trifluoropropionyl	Diphenylmethyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結晶	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
656	Trifluoroacetyl	Benzyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -				CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結晶	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
657	Trifluoroacetyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -			S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結晶	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス

658	Trifluoroacetyl	2-Phenethyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
659	Trifluoroacetyl	Phenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
660	Trifluoroacetyl	2-Trifluoromethylphenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
661	Trifluoroacetyl	3-Fluorophenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	S	7E/L77S
662	Trifluoroacetyl	2-Fluorophenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
663	Trifluoroacetyl	3-Fluorophenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
664	Trifluoroacetyl	4-Fluorophenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
665	Trifluoroacetyl	2,4-Difluorophenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
666	Trifluoroacetyl	3,4-Difluorophenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
667	Trifluoroacetyl	2,6-Difluorophenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
668	Propionyl	Phenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
669	Pivaloyl	Phenyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
670	Pivaloyl	Benzyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
671	Pivaloyl	Phenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
672	Pivaloyl	Benzyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
673	iso-Butyryl	Benzyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
674	iso-Butyryl	Phenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
675	iso-Butyryl	Benzyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
676	Acetyl	Phenyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
677	Acetyl	n-Propyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
678	Acetyl	Benzyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
679	Acetyl	Cyclopentyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
680	Acetyl	2,2,2-Trifluoroethyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
681	3,3,3-Trifluoropropionyl	2-Phenethyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
682	3,3,3-Trifluoropropionyl	Benzyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
683	3,3,3-Trifluoropropionyl	Cyclohexyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
684	3,3,3-Trifluoropropionyl	2-Methylpropyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
685	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenyl								CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
686	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,2-Dimethylpropyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
687	3,3,3-Trifluoropropionyl	4-Tolyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
688	3,3,3-Trifluoropropionyl	4-Fluorophenyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
689	3,3,3-Trifluoropropionyl	Cyclohexylmethyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S
690	3,3,3-Trifluoropropionyl	3-Fluorophenyl							S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	7E/L77S

691	3,3,3-Trifluoropropionyl	4-Chlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
692	3,3,3-Trifluoropropionyl	4-Methoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
693	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenyl	-OCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
694	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenyl	-OO-			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
695	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenyl	NHAc	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
696	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenyl	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> Ph	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
697	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenyl	COOH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
698	3,3,3-Trifluoropropionyl	2-Fluorophenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
699	3,3,3-Trifluoropropionyl	3-Fluorophenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
700	3,3,3-Trifluoropropionyl	4-Fluorophenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
701	3,3,3-Trifluoropropionyl	4-Trifluoromethylphenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
702	3,3,3-Trifluoropropionyl	2-Trifluoromethylphenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
703	3,3,3-Trifluoropropionyl	3-Trifluoromethylphenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
704	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,4-Difluorophenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
705	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,6-Difluorophenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
706	3,3,3-Trifluoropropionyl	3,4-Difluorophenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
707	2-Chloro-2,2-difluoroacetyl	2-Phenethyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	単結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
708	Trifluoroacetyl	3,5-Difluorophenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
709	Trifluoroacetyl	2-Chlorophenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
710	Trifluoroacetyl	3-Methoxy-5-trifluoromethylphenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
711	Trifluoroacetyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
712	Pivaloyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
713	Pivaloyl	Phenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
714	iso-Butyryl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
715	iso-Butyryl	Phenyl	-NHCOCH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
716	Acetyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
717	Acetyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
718	Acetyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
719	Acetyl	n-Propyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
720	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
721	3,3,3-Trifluoropropionyl	n-Propyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
722	3,3,3-Trifluoropropionyl	Cyclopentyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S
723	3,3,3-Trifluoropropionyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub>		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	750L77S結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	750L77S

724	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenyl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
725	3,3,3-Trifluoropropionyl	Phenyl	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	アミド結合	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
726	Methyl	Phenyl	CONH <sub>2</sub>	H		CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	Free	racemic	アモルファス
727	Methyl	iso-Propyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	S	アモルファス
728	Methyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	2HCl	S	アモルファス
729	Methyl	Benzyl	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	O	NH	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
730	Trifluoroacetyl	N-Methyl-N-phenylamino	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
731	Trifluoroacetyl	N-Methyl-N-phenylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
732	Propionyl	N-Methyl-N-phenylamino	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
733	Pivaloyl	N-Methyl-N-phenylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
734	Pivaloyl	N-Methyl-N-phenylamino	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
735	iso-Butyryl	N-Methyl-N-phenylamino	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
736	Acetyl	N-Methyl-N-phenylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
737	Acetyl	N-Methyl-N-phenylamino	-NHCOCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
738	3,3,3-Trifluoropropionyl	N-Methyl-N-phenylamino	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
739	3,3,3-Trifluoropropionyl	N-Cyclohexyl-N-phenylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
740	3,3,3-Trifluoropropionyl	N-Cyclohexyl-N-methylamino	-SOCH <sub>3</sub> -		S	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
741	3,3,3-Trifluoropropionyl	N-Methyl-N-phenylamino	-OCH <sub>3</sub> -			CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
742	3,3,3-Trifluoropropionyl	N-Methyl-N-phenylamino	NHAc	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	CO	3-Cl	4-Cl	1	1	HCl	S	アモルファス
743	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,3-Dichlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
745	3,3,3-Trifluoropropionyl	3,4-Dichlorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
746	3,3,3-Trifluoropropionyl	3,4-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
747	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,3-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
748	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,4-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
749	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,5-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
750	3,3,3-Trifluoropropionyl	2,3-Dimethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
751	3,3,3-Trifluoropropionyl	3,4-Dimethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
752	3,3,3-Trifluoropropionyl	3,5-Dimethoxyphenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス
753	3,3,3-Trifluoropropionyl	3,5-Difluorophenyl	-SOCH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	O	3-Cl	4-Cl	2	1	HCl	S	アモルファス

## [0977] 試験例1

## 1. NK-1受容体結合試験

## 1) ヒトNK-1受容体発現細胞の作製

FuGene 6 transfection reagent (Boehringer Mannheim) 3  $\mu$ L を F-12 培養液 97  $\mu$ L に希釈し、ヒトNK-1受容体cDNAを挿入したpCR3. 1プラスミド (Invitrogen) 10  $\mu$ L を添加混合し、15分間インキュベーションした (トランスフェクション試薬)。培養24時間経過したCHO-K1細胞 (ATCC: CCL-61)  $2 \times 10^5$  cells に対して、調製したトランスフェクション試薬全量を加えた。更に、G418 (Stratagene) 存在下培養を行い、耐性細胞をヒトNK-1受容体遺伝子導入細胞 (hNK1-CHO) として使用した。

## 2) hNK1-CHO細胞の維持継代

トリプシン-EDTAにてhNK1-CHO細胞を処理し、F-12培養液 (10% ウシ胎仔血清、10mM HEPES、100U/mL、ペニシリン、100  $\mu$ g/mL ストレプトマイシン、400  $\mu$ g/mL G418を含む) にて75cm<sup>2</sup>のフラスコ (FALCON) に継代維持した。なお、受容体結合実験に使用する細胞は24well plate (IWAKI) に  $1 \times 10^5$  個/well の細胞密度で37°C、95% O<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub> の条件下で48時間サブカルチャーした。

## 3) 受容体結合実験

24well plate 上でサブコンフルエントとなったhNK1-CHOに、F-12培養液 (10mM HEPES、0.1% ウシ胎仔血清を含む) 450  $\mu$ L、[<sup>3</sup>H]-Substance P (Amersham 社、終濃度0.5nM)、被験化合物を添加し、37°Cで40分間インキュベーションを行った。非特異結合測定には被験化合物の代わりにL703606 (Sigma) を添加した。インキュベーション終了後、0.1% ウシ胎仔血清を含む氷冷リン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、1N NaOH 0.5mL で細胞を溶解した。この細胞溶解液を5mL のウルチマゴールドMVを含むプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーションカウンター (Packard 社、2000CA) にて放射活性を測定した。

## [0978] 2. NK-2受容体結合実験

20mM HEPES 緩衝液にCloned Neurokinin Receptor Subtype 2 H

uman (CHO cells, Biosignal Packard社)、 $[^3\text{H}]$ -SR48968 (Amersham社、終濃度0.85nM)、被験化合物を混合し、27°Cで60分間インキュベーションを行った。インキュベーション終了後、自動濾過装置 (Brandel社) を用いて、GF/Cガラス繊維フィルター (Whatman) 上に膜成分を回収した。

なお、ガラス繊維フィルターは、非特異結合を低減させるために、0.1%ポリエチレニミン液で、約4時間前処理して用いた。

膜成分回収フィルターを、5mLのウルチマゴールドMVを含むプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーションカウンター (Packard社、2000CA) にて放射活性を測定した。

### [0979] 3. データ解析

被験化合物による放射性リガンド-受容体結合阻害率を次式により求め、pseudo-Hill解析により $\text{IC}_{50}$  (nM) を算出した。

[0980] 
$$\text{阻害率}(\%) = [1 - (C - A) / (B - A)] \times 100$$

A: 非特異結合による放射活性

B: 被験化合物を加えない場合の放射活性

C: 被験化合物を添加した場合の放射活性

[0981] 表2-4にそれぞれ、特に優れたNK-1受容体拮抗作用、NK-2受容体拮抗作用、NK-1かつNK-2受容体拮抗作用を有する本発明の化合物を示す。

### [0982] [表2]

化合物番号	NK-1 (nM)	化合物番号	NK-1 (nM)
1 5	0. 9	6 3 3	8. 3
1 6	3. 5	6 3 4	2. 0
1 7	1. 5	6 3 6	0. 9
5 7 8	9. 5	6 3 7	1. 7
5 8 9	0. 5 3	6 3 8	6. 0
5 9 1	6. 9	6 3 9	4. 0
5 9 9	0. 7 3	6 4 0	6. 0
6 1 5	0. 5 8	6 4 2	3. 7
6 1 7	0. 5 4	6 5 2	2. 7
6 1 6	2. 0	6 5 3	1. 6
6 1 8	1. 2	6 5 4	3. 0
6 2 1	0. 9 4	6 5 5	1. 3

### [0983] [表3]

化合物番号	NK-2 (nM)	化合物番号	NK-2 (nM)
3	1.7	29	4.0
9	7.2	30	1.2
10	4.1	31	0.75
11	8.1	32	1.0
13	2.6	33	0.65
14	0.34	34	0.96
21	8.7	35	4.6
22	0.95	36	0.85
23	1.7	37	1.8
24	2.9	38	1.9
25	0.58	39	1.0
26	0.85	40	0.73
27	6.7	41	0.84
28	2.6		

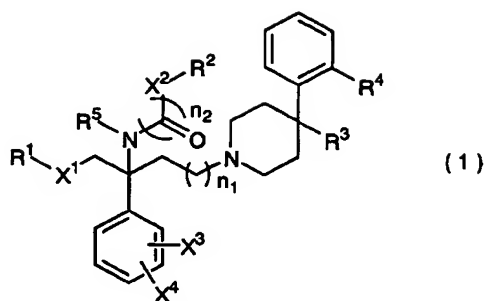
[0984] [表4]

化合物番号	NK-1 (nM)	NK-2 (nM)
1	1.2	1.6
2	4.3	2.1
4	3.4	1.5
5	6.3	1.9
12	11.0	6.1
42	2.1	4.0
43	7.7	2.1
44	11.0	2.4
45	4.9	2.8
46	10.1	1.8

## 請求の範囲

[1] 一般式(1):

[化1]



[式中、X<sup>1</sup>は、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NH}-$ 又は $-\text{O}-$ を示し;

X<sup>2</sup>は、単結合、 $-\text{NH}-$ 、アミド結合、エステル結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{CO}-$ を示し;

X<sup>3</sup>及びX<sup>4</sup>は、各々独立して、水素原子又はハロゲン原子を示し;

R<sup>1</sup>は、水素原子、低級アルキル基、1〜3個のハロゲン原子もしくはシアノ基が置換しているフェニル基、1〜3個の低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換しているベンジル基、1〜3個の低級アルキル基、水酸基、ハロゲン低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換しているベンゾイル基、1〜5個のハロゲン原子、アミノ基もしくはカルバモイル基が置換している低級アルカノイル基、水酸基、カルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、チエニルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、低級アルキルカルボニル基又はフェノキシカルボニル基を示し;

R<sup>2</sup>は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルスルホニル基、炭素数3〜7のシクロアルキル基、炭素数6〜14のシクロアルキル-アルキル基、炭素数6〜14のアリール基、炭素数6〜14のアリールオキシ基、炭素数6〜14のアリールオキシ低級アルキル基、炭素数6〜14のアリールチオ低級アルキル基、炭素数7〜16のアラルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、炭素数3〜7のシクロアルキル基が置換した炭素数7〜16のアラルキル基、ハロゲン低級アルキルカルボニル基、インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル基、キサントニル基、ピペリジル基、ピロリジニ



ル基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリル基、インドリル基、クロメニル基、イソベンゾフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ベンゾチエニル基、アダマンチル基、アダマンチル低級アルキル基、フルオレニル基、フルオレニル低級アルキル基、ピリジル低級アルキル基、又はフェニル基もしくは低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基(これらの基の環上水素原子は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、オキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、炭素数6〜14のアリール基及び低級アルキルアミノ基から選ばれる1〜5個の原子又は基で置換されていてもよい)を示し;

$R^3$ が低級アルカノイルアミノ基、アミノ低級アルカノイル基、アミノ低級アルカノイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基又は炭素数7〜16のアラルキルオキシ低級アルキル基を示すとき、 $R^4$ は水素原子を示すか、又は $R^3$ と $R^4$ とが一緒になって $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 又は $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_2-$ を示し; $R^5$ は、水素原子又は低級アルキル基を示し;

$n_1$ は1又は2を示し; $n_2$ は0又は1を示す。]

で表わされるベンジルアミン誘導体又はその塩。

[2]  $R^3$ と $R^4$ とが一緒になって $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 又は $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_2-$ を示すものである請求項1記載のベンジルアミン誘導体又はその塩。

[3]  $X^1$ が $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 又は $-\text{O}-$ である請求項1又は2記載のベンジルアミン誘導体又はその塩。

[4]  $X^2$ が単結合、 $-\text{NH}-$ 、アミド結合、エステル結合、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{CO}-$ を示す請求項1〜3のいずれか1項記載のベンジルアミン誘導体又はその塩。

[5]  $R^2$ が炭素数7〜16のアラルキル基、低級アルキル基、炭素数6〜14のアリール基、炭素数3〜7のシクロアルキル基、又はフェニル基もしくは低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基を示す請求項1〜4のいずれか1項記載のベンジルアミン誘導体又はその塩。

[6] 請求項1〜5のいずれか1項記載のベンジルアミン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

[7] 請求項1〜5のいずれか1項記載のベンジルアミン誘導体又はその塩及び薬学的

に許容される担体を含有する医薬組成物。

- [8] 請求項1〜5のいずれか1項記載のベンジルアミン誘導体又はその塩の医薬製造のための使用。
- [9] 請求項1〜5のいずれか1項記載のベンジルアミン誘導体又はその有効量を投与することを特徴とする過敏性腸症候群、疼痛、不安、閉塞性気管支疾患、頭痛又は嘔吐の処置方法。